

Curso 2004/05
CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS/19
I.S.B.N.: 84-7756-649-6

M.^a ELENA GARCÍA-VALDECASAS CAMPELO
Osteopatía del paciente alcohólico

Directores
EMILIO GONZÁLEZ REIMERS
FRANCISCO SANTOLARIA FERNÁNDEZ



SOPORTES AUDIOVISUALES E INFORMÁTICOS
Serie Tesis Doctorales

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN:

A- La enfermedad alcohólica.....	2
B- Concepto de alcoholismo.....	3
C- Farmacología del alcohol.....	4
D- Detección de alcoholismo: marcadores clínicos y biológicos de alcoholismo.....	6
E- Patología asociada al consumo de alcohol.....	10
F- Metabolismo óseo y osteopatía.....	18
G- Osteopatía y alcohol.....	30

II. OBJETIVOS.....35

III. MÉTODOS:

A- Sujetos estudiados.....	36
B- Datos generales de los pacientes.....	36
C- Datos recogidos de la exploración física.....	37
D- Datos recogidos de las pruebas complementarias.....	38
E- Datos de laboratorio específicos.....	38
F- Datos de las pruebas de imagen.....	40
G- Método estadístico.....	41

IV. RESULTADOS.....42

V. DISCUSIÓN.....125

VI. CONCLUSIONES.....137

VI. BIBLIOGRAFÍA.....138

I. INTRODUCCION.

A. LA ENFERMEDAD ALCOHÓLICA.

El consumo de bebidas alcohólicas es uno de los principales factores relacionados con el estado de salud de los individuos y de las poblaciones. Constituye un enorme problema de salud pública en la mayoría de los países desarrollados por los efectos nocivos que produce; sus consecuencias de orden físico, mental y social tienen un gran impacto socio sanitario, a lo que hay que unir los enormes costes sociales y económicos derivados tanto de la utilización de los servicios sanitarios como de los problemas laborales que ocasiona por los accidentes, el absentismo y el bajo rendimiento.

España es uno de los países donde el consumo de bebidas alcohólicas y los problemas relacionados con dicho consumo adquieren una gran importancia, no sólo por el alto nivel de producción de algunos tipos de bebidas alcohólicas, sino también por la elevada prevalencia de su consumo, el amplio arraigo social que este hábito tiene en la población y la presencia del alcohol, o al menos ciertos tipos de bebidas alcohólicas, dentro del modelo alimentario y dietético de la sociedad.

Desde hace unos 40 años se conoce que el alcohólico es propenso a fracturas óseas (Saville et al, 1965, Nilsson, 1973, Wilkinson et al, 1985 y Lindsell et al, 1982). A lo largo de estas décadas se ha caracterizado la patología ósea de estos pacientes que consiste fundamentalmente en una osteoporosis de bajo recambio (Ricco et al, 1990) donde juega un papel esencial la malnutrición concomitante propia del alcohólico. Varios factores pueden influir en la osteopatía del paciente alcohólico, incluyendo factores dietéticos (escasa ingesta de proteínas, calcio y vitamina D), malabsortivos (insuficiencia pancreática, malabsorción ligada al efecto tóxico del etanol, hepatopatía crónica), tipo de vida (paro, marginación, escaso ejercicio). Un papel destacado lo juega el hígado, ya que es la víscera donde tiene lugar la síntesis de la forma activa de vitamina D y del IGF-1, de importancia capital en la síntesis ósea; es el lugar donde se catabolizan los estrógenos, o donde se sintetiza la forma activa de las

hormonas tiroideas. Pero no podemos olvidarnos de que el alcohólico crónico con frecuencia desarrolla una miopatía crónica caracterizada por atrofia muscular, y que el papel del músculo sobre el mantenimiento de la masa ósea es capital.

Son pues múltiples los factores que se alteran en el alcohólico crónico y que pueden jugar un papel patogénico en las alteraciones óseas. Recientemente se ha visto que una nueva citocina, la osteoprotegerina (OPG), junto al denominado RANKL constituyen un sistema que es la vía final común a través de la cual actúan muchas de las variables que se alteran en el alcohólico crónico.

El objetivo principal de este trabajo es analizar el comportamiento de este sistema en el paciente alcohólico y su relación con las alteraciones de la masa ósea y hormonas involucradas en el metabolismo calcio-fosfórico. A la luz de lo que acabamos de mencionar es procedente que repasemos conceptos relativos al papel del alcohol sobre el hígado, sobre el músculo y el metabolismo óseo, haciendo hincapié en el papel del sistema OPG/RANKL. Es necesario previamente definir el concepto de alcoholismo y repasar la farmacología del alcohol

B. CONCEPTO DE ALCOHOLISMO:

Hoy día se plantea el problema del alcoholismo desde la perspectiva de una "acción interdisciplinaria" (Freixa, 1977). Dada la multiplicidad de factores que intervienen en el alcoholismo, casi todos los autores coinciden en señalar que resulta imposible ofrecer una definición unitaria del alcoholismo, lo cual es perfectamente comprensible si se considera que la esfera de la patología alcohólica presenta tal magnitud y complejidad que obliga a enfocarla desde distintos puntos. La O.M.S. en los años 50 definió el alcoholismo como todo daño orgánico o psíquico derivado del consumo de etanol.

Jellinek (1952 y 1953) considera que se puede hablar del alcoholismo como enfermedad sólo cuando se cumplen las siguientes características: adaptación del metabolismo celular al alcohol, adquisición de una

tolerancia tisular progresiva, presentación de síntomas de abstinencia y falta de control o incapacidad de abstinencia.

Sin embargo, es más interesante el concepto de consumo excesivo potencialmente perjudicial, 80 g/día para el hombre y 40 g/día para la mujer, cifras que han ido descendiendo en los últimos años y que es la definición que utilizamos en el presente estudio.

C. FARMACOLOGÍA DEL ALCOHOL

El alcohol se absorbe rápidamente en el estómago y en el intestino delgado. También difunde con rapidez en los espacios acuosos del organismo, pudiéndose detectar valores en sangre a los 5 minutos de la ingestión. Alcanza su máxima concentración a los 30 minutos. Del total ingerido, sólo un 12% se elimina por los pulmones, piel y riñones; el resto de su metabolismo es hepático. Por ello, la curva de alcoholemia (curva de Widmark) tiene un componente ascendente inmediato a la ingestión y un componente descendente, que se prolonga varias horas.

En la absorción del alcohol y su posterior difusión influyen diferentes factores, como son: la graduación de las bebidas, posible dilución o gasificación, ingestión en ayunas o con comida, ritmo de la ingestión y estado del tracto digestivo.

El metabolismo hepático del alcohol consiste en una doble oxidación que lo transforma en acetaldehído y éste, posteriormente, en acetato. Esta oxidación se realiza a velocidad relativamente uniforme y constante, si bien determinadas sustancias, como los azúcares, ingeridos al mismo tiempo o poco después, condicionan una alcoholemia menor o un descenso más acelerado de ésta.

En este proceso participan fundamentalmente tres sistemas enzimáticos (existe además una vía no oxidativa por esterificación), que convergen en la producción de acetaldehído, (producto tóxico) y rápidamente es transformado por oxidación en acetato y acetil-CoA, que puede entrar en distintos ciclos metabólicos. El aumento de hidrogeniones a través de la cadena oxidativa produce un aumento de ácido láctico.

Las vías metabólicas del alcohol son:

- ✓ Alcohol-deshidrogenasa (ADH): es una enzima citoplasmática, que utiliza como cofactor dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD). Es la principal vía metabólica del alcohol. Esta enzima está presente en pequeñas cantidades en otros órganos diferentes al hígado, como el estómago, el intestino delgado, el riñón y el cerebro. Existen dos subunidades con ocho subtipos distintos que tienen diferente cinética y afinidad por el sustrato. Combinándose forman tres isoenzimas (I, II y III).
- ✓ Sistema microsomal (MEOS): este sistema oxidativo tiene poca importancia cuando la ingesta de etanol es moderada. Su localización se encuentra en los microsomas, y utiliza como sustrato al NADPH. Se induce progresivamente por el consumo crónico de etanol.
- ✓ Sistema de la catalasa: se localiza en los peroxisomas y mitocondrias de los hepatocitos y para su acción necesita la presencia de peróxido de hidrógeno. Es poco importante (un 2% del total del metabolismo del etanol), aunque la beta-oxidación de los ácidos grasos estimula esta vía.
- ✓ Acetaldehído-deshidrogenasa (ALDH): utiliza, al igual que la ADH, NAD como cofactor. Presenta dos isoenzimas: una mitocondrial y otra citoplasmática. En los alcohólicos crónicos, en quienes existe un daño hepático mitocondrial, aparecen elevados los niveles de acetaldehído en sangre, sustancia muy tóxica y reactiva que produce daño celular. Además, el acetaldehído es un inhibidor del ATP en las mitocondrias. El acetato formado es un buen indicador del consumo de etanol. Por otra parte, el acetaldehído impide la movilización de los ácidos grasos y hace que estos se depositen en forma de triglicéridos en los hepatocitos, provocando esteatosis y la formación de AMP desde ATP, que a su vez puede ser degradado a purinas y

ácido úrico. Una variante de esta enzima, la ALDH2, es la responsable del “rubor oriental”.

La vía de la ADH es la más importante, y su patrón puede variar de unas personas a otras. En la mujer tiene menor actividad, por lo que la cantidad de alcohol circulante y su concentración en plasma aumenta, ya que el metabolismo está retardado.

La composición del tejido cerebral, rico en ácidos grasos, por los que el alcohol presenta gran afinidad, y la práctica inexistencia de capacidad oxidativa en este órgano, hace que, tras la ingesta alcohólica, se alcancen concentraciones de alcohol más elevadas y durante más tiempo. Por ello si se miden concentraciones de alcohol en sangre y en LCR, en éste último la concentración es superior.

D. DETECCIÓN DE ALCOHOLISMO: MARCADORES CLÍNICOS Y BIOLÓGICOS DE ALCOHOLISMO

El “National Council on Alcoholism and Drug Dependence and the American Society of Addiction Medicine” (Morse y Flavin, 1992), define el alcoholismo como una enfermedad crónica, cuyo desarrollo y manifestaciones, están influenciados por factores genéticos, psicosociales y medioambientales. A menudo es progresiva y fatal. Se caracteriza por una falta en el control del consumo, ausencia de preocupación por el abuso y el mantenimiento de la adicción a pesar de los efectos secundarios. Cada uno de estos síntomas pueden ser continuos o periódicos.

El NIAAA (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism), define como consumo moderado a tres unidades diarias para los hombres, dos para las mujeres y de dos para cualquier sexo por encima de los 65 años. Los criterios de consumo intenso, con riesgo de lesiones orgánicas, son más de 14 unidades por semana o 4 unidades por ocasión en hombres y más que 7 unidades por semana o 3 por ocasión para mujeres. Una unidad estándar contiene 12 gramos de alcohol y es equivalente a 360 mL

de cerveza, 150 mL de vino o 45 mL de bebidas blancas (O'Connor y Schottenfeld, 1998 y Dufour, 1999).

Antes de que se desarrolle patología orgánica florida derivada del consumo excesivo de alcohol el paciente desarrolla una serie de alteraciones bioquímicas y clínicas que permiten su diagnóstico precoz. Además el alcohólico probablemente debido a la progresiva dependencia que desarrolla frente a esta droga va adquiriendo determinados hábitos sociolaborales que no sólo le son en cierta manera característicos sino que además pueden influir negativamente sobre su salud y en concreto sobre el desarrollo de la osteopatía.

Muchas veces detectar el alcoholismo no es sencillo. Sin entrar a discutir con profundidad los diversos métodos que se han empleado (Gómez Arnaiz y Conde Martel, 2004), existen cuestionarios como el CAGE y el MALT que están validados para la población española y detectan dependencia al alcohol y no los problemas relacionados con el consumo.

En primer lugar es fundamental conocer la cantidad de alcohol consumida y el llamado patrón de consumo. La cuantificación de este dato en gramos de etanol/día o semana es importante para valorar el grado de dependencia, tolerancia y la posible patología asociada. El cálculo de los gramos de etanol puro que consume una persona se realiza mediante la fórmula:

$$\text{N}^\circ \text{ de gramos de etanol} = \text{cc} \times \text{graduación} \times 0,8/100.$$

Es necesario conocer también cuánto tiempo lleva bebiendo el paciente. Se sabe que la patología orgánica que desarrolla el alcohólico crónico se relaciona de forma variable con el tiempo de consumo. Así es necesario, por ejemplo, que el consumo total sea superior a 250 Kg para que se desarrolle miocardiopatía alcohólica o que el paciente beba 80 gramos al

día durante 10 ó 20 años para que se desarrolle cirrosis hepática (Moushmouth y Abi-Mansour, 1991 y Lelbach, 1975).

En segundo lugar es necesario precisar el tipo de actividad física y laboral, el hábito de alimentación y la situación familiar. En este sentido un estudio realizado por nuestro grupo ha puesto de manifiesto que el principal factor que condiciona la malnutrición del alcohólico es la pérdida de los lazos familiares que a su vez genera hábitos alimenticios irregulares y malnutrición (Santolaria et al, 2000).

También se interrogará sobre otros hábitos tóxicos. Es importante conocer el hábito tabáquico de estos pacientes. Se sabe que el consumo de tabaco se relaciona con osteoporosis intensa y precoz (Hopper y Seeman, 1994, Krall y Dawson-Hughes, 1999, Ortego-Centeno et al, 1997 y Law y Hackshaw, 1997), al igual que existe una asociación entre consumo de alcohol y consumo de tabaco, de hecho Miller y Gold (1998) encuentra que el 80% de los alcohólicos son fumadores y que el 30% de los fumadores son alcohólicos, hallazgos que coinciden con Hurt et al (1996) y Kim y Baik (2004).

Otros signos físicos cuya patogenia es oscura pero que guardan una clara asociación con el alcoholismo son rinofima, telangiectasias e hipertrofia parotídea (Woeber et al, 1973, Wegrzynek y Budzanowska, 2001).

Hay una serie de valores analíticos sugestivos del abuso del alcohol. Las técnicas de detección de estas alteraciones tienen un triple interés:

- ✓ Detección precoz, ya que pueden preceder en el tiempo a la expresión de las lesiones orgánicas derivadas del consumo de alcohol.
- ✓ Confirmación diagnóstica; cuando se asocia a los datos físicos clínicos.
- ✓ Control y seguimiento de la abstinencia en el contexto de un programa terapéutico.

El mejor marcador del etilismo crónico continúa siendo la realización de una buena historia clínica, pero sin embargo hay una serie de marcadores bioquímicos que como herramientas de diagnóstico ayudan a este diagnóstico.

Dichos valores analíticos son:

GAMMA-GLUTAMIL TRASPEPTIDASA (GGT): es un marcador muy sensible y superior a las transaminasas para detectar el consumo de alcohol, ya que sus valores se alteran antes de elevarse éstas. Existe una buena correlación entre los niveles de alcohol ingeridos y su elevación. Sin embargo cuando la cantidad de alcohol consumida es inferior a 60 g/día pierde gran parte de la sensibilidad. La elevación de la GGT sin alteración de otros parámetros hepáticos, aparece entre un 50% a un 70% de los individuos que consumen alcohol en cantidades excesivas. Como indicador de consumo pierde utilidad si existe hepatopatía, insuficiencia cardiaca, administración de anticonvulsivantes, hidantoínas o anticonceptivos, ya que dan falsos positivos. Con la abstinencia, los valores de GGT vuelven en poco tiempo a la normalidad (días o semanas), siempre que no exista una lesión hepática asociada. Se puede utilizar, por tanto, como criterio de evolución en los tratamientos de deshabituación para el control de la abstinencia.

VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO DE LOS HEMATÍES: en los alcohólicos crónicos su aumento es muy frecuente, aunque también puede verse aumentado en otros procesos como el déficit de vitamina B12, ácido fólico, enfermedad hepática, ciertos fármacos, etc. Su alteración parece deberse a una acción directa del alcohol en el desarrollo de los eritroblastos más que a un déficit de ácido fólico. Aunque menos sensible que la GGT, es más específico. En un 85% de los alcohólicos encontramos valores superiores a 98 fl, y generalmente no se acompañan de anemia. No existe una correlación tan clara entre su aumento y la ingesta. Tarda de semanas a meses en regresar a los niveles basales tras la abstinencia y se puede emplear como un marcador más en el estudio evolutivo del paciente.

La asociación de GGT y VCM, aunque pierde sensibilidad, se ha mostrado como la prueba biológica más específica y fácil de usar en el diagnóstico del alcoholismo; se identifican hasta el 75% de los alcohólicos.

RELACIÓN GOT/GPT: estas enzimas son marcadores de citolisis y tienen una alta sensibilidad para detectar afectación hepática. En el bebedor crónico esta relación es mayor de 1, siempre que no estén alteradas previamente por enfermedad hepática u otra patología.

TRASFERRINA DEFICIENTE EN CARBOHIDRATOS (CDT): es un marcador bioquímico para la detección de bebedores en abstinencia y se muestra más sensible que la GGT y el VCM ya que a las cuatro semanas de abstinencia adquiere valores normales.

E. PATOLOGÍA ASOCIADA AL CONSUMO DE ALCOHOL

El consumo excesivo de alcohol provoca alteraciones en múltiples órganos y sistemas; prácticamente se ven implicados todos los órganos de la economía. No vamos a extendernos en aquellos que se relacionan lejanamente con el tema que abordamos y nos centraremos preferentemente en el estudio de la hepatopatía y la miopatía alcohólica. Comentaremos también las alteraciones pancreáticas ya que éstas pueden influir en la absorción de las vitaminas liposolubles como la vitamina D y los trastornos absorptivos derivados del efecto directo del alcohol.

PÁNCREAS: el consumo de alcohol es la segunda causa de pancreatitis aguda y crónica (Gastard et al, 1973). La cantidad de alcohol necesaria es inferior a la requerida para producir cirrosis hepática, pero no es rara su asociación. Se piensa que el mecanismo es el aumento del estímulo sobre la secreción de la glándula junto a obstrucción del flujo por el conducto de Wirsung y sus ramas, lo que ocasiona una inflamación aguda. El alcohol estimula la liberación de secretina y ésta, a su vez, estimula la secreción de enzimas pancreáticas. Frente a esta excesiva secreción se produce obstrucción de los conductillos tanto por el mecanismo relacionado con la

litostatina que comentaremos posteriormente como por el espasmo del esfínter de Oddi, lo que provoca un aumento de la presión intraductal y biliar.

En diferentes estudios epidemiológicos realizados con amplias series de enfermos, se ha observado una asociación entre bebedores excesivos y cáncer de páncreas, ya sea directamente o como evolución de una pancreatitis alcohólica crónica (Zheng et al, 1993).

Como ya comentamos la malnutrición acompaña frecuentemente al alcoholismo (Mendenhall et al, 1984). La función y la estructura pancreática puede verse afectada por el déficit proteico (Mohan et al, 2003). Algunos estudios experimentales (Wilson et al, 1988; Wilson et al 1986) han apuntado a que la conjunción del alcoholismo y el déficit proteico puede conducir a una marcada esteatosis pancreática. El ayuno produce en el páncreas exocrino mayor sensibilidad al efecto inflamatorio de la colecistoquinina (Nagy et al, 1998), aunque, en contraste con el etanol, provoca un descenso de la lipasa tisular y de la capacidad del acino pancreático para secretarla. Sin embargo, la malnutrición, junto al etanol, incrementa la actividad y los niveles de mRNA de la enzima pancreática lisosomal catepsina B, una proteasa capaz de activar el tripsinógeno (Apte et al, 1995). Estos datos sugieren que el etanol y el déficit proteico pueden, al menos en parte, producir sus efectos tóxicos en esta glándula de manera sinérgica, alterando la estabilidad lisosomal pancreática e incrementando la cantidad glandular de catepsina B, estimulante de la secreción enzimática. También se ha observado que el consumo crónico de etanol provoca una mayor secreción y contenido de lipasa.

La acción combinada de alcohol y malnutrición genera pancreatitis crónica en la que se producen tapones proteicos en los conductos pequeños, lo que conlleva su obstrucción y el daño consiguiente de las células acinares. El mayor componente de estos tapones mucosos es la litostatina, una proteína secretada por el páncreas. Se ha encontrado que tanto el alcohol como el déficit proteico, por separado y conjuntamente,

incrementan la capacidad de las células acinares de sintetizar litostatina y por ello contribuyen a la pancreatitis crónica (Apte et al, 1996).

Por todo esto, hay datos que apoyan que el déficit proteico también interactúa con el etanol en el páncreas, favoreciendo tanto el desarrollo de pancreatitis aguda como crónica. La consecuencia principal de la pancreatitis crónica es la aparición de un cuadro malabsortivo con especial afectación de grasas y vitaminas liposolubles. Las primeras quelan el calcio e impiden su absorción y el déficit de vitamina D agrava aún más este problema.

La malabsorción del alcoholismo también se debe a las alteraciones intestinales que incluyen aceleración del tránsito, acción tóxica sobre las membranas celulares y sus enzimas asociadas (Szalay, 2003 y Bujanda, 2000).

HÍGADO: el consumo crónico de alcohol produce un amplio espectro de alteraciones hepáticas como esteatosis macrovesicular (Baraona 1975 y Lieber, 1980), hepatitis aguda alcohólica y cirrosis hepática (Lieber et al, 1975). El déficit proteico juega un papel relevante en la patogenia de la hepatopatía etílica, aunque la mayoría de los mecanismos lesionales pueden explicarse por el mero metabolismo del alcohol. El exceso de equivalentes reducidos generados como consecuencia del metabolismo del alcohol por la vía del alcohol deshidrogenasa altera el metabolismo de las grasas provocando una acumulación de triglicéridos en el hepatocito (Lieber, 1980). Este fenómeno es la primera alteración que tiene lugar en la fase de esteatosis hepática. No obstante desde Baraona et al (1975) se sabe que un 50% del aumento del tamaño experimentado por el hígado en la fase de esteatosis hepática obedece a una acumulación de proteínas y agua. El alcohol y su principal metabolito el acetaldehído ejercen diversos efectos sobre el metabolismo intracelular de las proteínas. Desde Rothschild et al (1974) se sabe que la producción hepática de ciertas proteínas exportables está disminuida por el efecto del alcohol (Baraona et al, 1980), sobre todo porque el acetaldehído al parecer inhibe la secreción de estas proteínas ya sintetizadas. No

obstante el etanol también ejerce un efecto inhibitorio del catabolismo proteico fundamentalmente en el sistema ubiquitina-proteasoma que contribuye a la sobrecarga proteica intracelular. Como consecuencia de la acumulación de grasa y proteínas y del efecto oncótico de ésta última, el hepatocito aumenta de tamaño, produciéndose el así llamado balonamiento hepatocitario. El exceso de lípidos intracelulares facilita la peroxidación lipídica y es precisamente este fenómeno el principal responsable de la lesión hepatocitaria que caracteriza a la hepatitis aguda alcohólica. No sólo se lesionan los fosfolípidos de membrana, sino que se genera un exceso de malonildialdehído, que tiene capacidad de unirse al acetaldehído y juntos formar los así denominados “MAA-adducts”, sustancia altamente reactiva capaz de alterar la función enzimática intracelular y contribuir a la necrosis hepatocitaria (Albano et al, 1996). Los productos de peroxidación lipídica inducen la secreción de citocinas especialmente TNF-alfa e IL-6. A ello contribuye poderosamente la endotoxemia propia del paciente alcohólico, especialmente del cirrótico. Esta endotoxemia obedece al aumento de la permeabilidad intestinal, y al unirse a receptores “toll-like” de la célula de Kuppfer inducen la activación de la misma y la liberación de, entre otras, las citadas citocinas. Se establece así un circuito de amplificación en el que un exceso de TNF-alfa promueve peroxidación lipídica y ésta, mayor secreción de TNF-alfa, con la consiguiente lesión celular progresiva. El papel del TNF-alfa en la patogenia de la hepatopatía etílica adquiere cada vez mayor relevancia, relacionándose no solo con la gravedad sino también con el pronóstico (Girón-González et al, 2004). Como veremos este exceso de TNF-alfa y de IL-6 puede jugar un papel en la osteopatía del paciente alcohólico, por lo que es pertinente su estudio.

La última fase evolutiva de la hepatopatía etílica es la cirrosis hepática, entidad caracterizada por el progresivo depósito de tejido fibroso en el hígado, que altera la arquitectura hepática, la microcirculación del hígado y la función hepatocitaria. Probablemente también TNF-alfa y otras citocinas intervengan de forma directa e indirecta en la progresiva fibrosis hepática. Aunque las células de Kuppfer continúan siendo principal fuente de citocinas y de radicales oxidantes, los neutrófilos que infiltran el hígado

en la fase de hepatitis, activados precisamente por las citocinas liberadas por el macrófago, son origen también de más citocinas, aniones superóxido y agua oxigenada que agravan la lesión hepática.

El déficit nutricional es un factor pronóstico adverso en la cirrosis hepática (Cabre y Gassull, 1999). La mayor toxicidad de la deficiencia proteica en las alteraciones hepáticas debidas al alcohol puede deberse también en parte a un aumento de la peroxidación lipídica (French, 1991; Bondy y Pearsom, 1993). Lo cierto es que la malnutrición proteica contribuye y agrava los cambios histológicos observados en modelos experimentales (Conde Martel et al, 1992) de hepatopatía etílica.

Como veremos las consecuencias del desarrollo de una cirrosis hepática sobre mecanismos involucrados en el metabolismo calcio-fosfórico y la homeostasis del hueso son múltiples. Se va a alterar la síntesis de 1,25 (OH)₂ D₃, la absorción de calcio y vitamina D (Compston, 1986, Bilke et al, 1985, Krawit et al, 1975 y Ponchom, 1969), disminuye la síntesis del IGF-1 (Wyzantiadis et al, 2003, Santolaria et al, 1995) y se altera el metabolismo de hormonas sexuales y tiroideas (Van Thiel, 1976, McConnon et al, 1972, Faber et al, 1981 y Matínez Riera et al, 1995), como fenómenos más destacados.

TRASTORNOS MUSCULARES: la miopatía alcohólica es una complicación común del consumo de alcohol. Puede afectar a un 50-60% de los alcohólicos (Preddy et al, 1999). Las manifestaciones usuales de la miopatía alcohólica son aquellas correspondientes a la enfermedad crónica. La rabdomiolisis aguda aparece en algunos pacientes (Haller y Knochel, 1984). Cursa con mialgias agudas, pérdida de fuerza más o menos generalizada, dolor y edema, junto a oliguria y orinas rojizas. Generalmente se produce tras la ingesta de grandes cantidades de alcohol. Estos síntomas se localizan habitualmente en los músculos proximales de las extremidades, los de la cintura escapular, pélvica y músculos torácicos. En la analítica destaca una gran elevación de enzimas musculares séricas, junto a elevada mioglobulinemia y mioglobulinuria, alteraciones que están en relación con el grado de necrosis de las fibras musculares. El paciente puede desarrollar una insuficiencia renal aguda.

La forma seudotromboflebítica es un cuadro de miopatía aguda localizada con signos flogóticos tan importantes que sugieren la existencia de una tromboflebitis de las venas subyacentes.

La miopatía crónica se caracteriza por pérdida de la masa muscular, algunos pacientes pueden perder más de un 30% de su masa muscular, así como pérdida de fuerza. Un elevado porcentaje de los pacientes sufre debilidad y atrofia muscular de largo tiempo de evolución en relación con la cantidad total de alcohol consumido. La miopatía crónica plantea el diagnóstico diferencial con las distrofias musculares. Los estudios enzimáticos musculares suelen ser normales o discretamente elevados. El EMG muestra signos leves de necrosis y regeneración muscular. En el estudio muscular ultraestructural se observan imágenes de disrupción de miofilamentos, alteraciones mitocondriales, dilatación del retículo sarcoplásmico, acumulación de vesículas lipídicas y depósitos de glucógeno (Romero et al, 1994).

Estos cuadros de miopatía alcohólica aguda y crónica, son reversibles, al menos parcialmente (Martin y Peters, 1985 a, Martin et al. 1985 y Preedy et al, 2003).

Parece existir una estrecha correlación entre miopatía y miocardiopatía alcohólica, de forma que los pacientes con miopatía periférica pueden presentar miocardiopatía dilatada. Por otro lado, casi todos los pacientes con miocardiopatía enólica conocida presentan signos clínicos o histológicos de miopatía periférica (UrbanoMárquez et al, 1989).

La miopatía alcohólica, por su extraordinaria frecuencia y por la progresiva debilidad que acarrea su forma crónica, afecta de manera importante la calidad de vida del alcohólico, ya que puede limitar notablemente su actividad física. Como comentaremos a continuación de nuevo influye de manera importante la malnutrición proteica en su patogenia.

La lesión muscular consiste en atrofia de las fibras tipo II (especialmente las tipo IIb), un hallazgo prácticamente universal (Martin y Peters, 1985 a y b y Martin et al, 1985). Las fibras tipo I están mínimamente afectadas e incluso hipertrofiadas.

No se conoce plenamente la patogénesis de la miopatía alcohólica. En teoría coexisten la neuropatía, la enfermedad hepática, alteraciones endocrinas asociadas y la malnutrición (tanto proteica, calórico-proteica como déficit selectivos de algunos nutrientes). También contribuye por sí mismo el etanol (y/o acetaldehído) (Preedy et al, 1994).

En un estudio sobre 151 alcohólicos se observó atrofia de las fibras tipo II en 90 de ellos. No estaba asociado a déficit de B12, folatos, tiamina, piridoxina o riboflavina, pero sí con la cantidad de etanol consumida durante el año previo a la biopsia (Peters et al, 1985).

En otro estudio (Fdez Solá et al, 1995) encontraron atrofia de las fibras tipo II en un 33% de los alcohólicos, especialmente en los bebedores más intensos y que también estaban más desnutridos (menor masa magra y menor porcentaje de peso corporal ideal). Otro estudio mostró una significación independiente entre la malnutrición calórica y la atrofia de las fibras tipo II (Fdez Solá et al, 1995).

Aunque no se ha encontrado relación entre el desarrollo de atrofia muscular, neuropatía y gravedad de la enfermedad hepática (Andersen et al, 1998 y Preedy et al, 2001a) existe controversia sobre su relación con la malnutrición. En alcohólicos cirróticos tras una abstinencia de 90 días el descenso de la masa magra fue el único parámetro que mostró relación con la fuerza muscular, pero no la escala de Child-Pugh o la disfunción nerviosa (Andersen et al, 1998). En contraste Urbano-Márquez (1989) encontró una relación inversa significativa entre el consumo de alcohol y la fuerza muscular. Sin embargo los alcohólicos de este estudio también mostraron reducción del pliegue cutáneo del tríceps en comparación con los controles. Una reducción en la circunferencia del brazo- que indica menor masa muscular- y una reducción del pliegue cutáneo del tríceps apunta a una desnutrición tipo marasmática. Esto se vio en un estudio realizado a 60 alcohólicos intensos a los que se les realizó biopsia muscular (Romero et al, 1994).

En un estudio experimental con ratas alimentadas con dietas isocalóricas siguiendo el modelo de Lieber de Carli, se objetivó que aunque el alcohol, sin déficit proteico, causaba atrofia de las fibras tipo IIb, el consumo concomitante de una dieta con 2% de proteínas agravaba marcadamente

dicha atrofia (Conde Martel et al, 1992), un resultado en concordancia con otros estudios (Pérez Labajos et al, 1996).

La atrofia muscular refleja una reducción en su contenido proteico, debido a un desbalance entre la síntesis proteica y su catabolismo.

Se ha observado que tanto el alcohol como el acetaldehído son potentes inhibidores de la síntesis de proteínas musculares, ambas en el músculo liso intestinal (Preedy et al, 1993) y en el músculo esquelético (Preedy et al, 2001b). Este efecto es compartido con la malnutrición proteica (Svanberg et al, 2000).

El porcentaje de síntesis proteica en el músculo esquelético es un 40% menor en el alcohólico crónico (más de 10 años), intenso (más de 100 g/oh/día) que en controles (Pacy et al, 1991).

El etanol afecta a las proteínas y a la síntesis de RNA y DNA más intensamente en las fibras tipo II que en las tipo I (Preedy y Peters, 1988). El daño de la síntesis proteica parece afectar a los canales pesados de miosina, titina y nebulina, que puede causar disfunción muscular (Hunter et al, 2003).

Parece que el etanol sólo y no el déficit proteico, puede conducir a alteraciones del potencial transmembrana de las fibras del músculo esquelético, así como reducir su contenido en fósforo, magnesio y potasio (Ferguson et al, 1984).

La degradación de las proteínas musculares se produce por dos vías: lisosomal inhibida parcialmente por aminoácidos e insulina, y no lisosómica que incluye el sistema citosólico de ubiquitina/proteasoma. Este está estimulado por el incremento de prostaglandina E2 y por citocinas como el TNF-alfa (Mitch y Goldberg, 1996).

La deficiencia proteica y el etanol pueden no sólo afectar a la síntesis proteica sino también a su catabolismo. Sin embargo, Martin y Peters (1985 b) no encontraron diferencias en el catabolismo de proteínas musculares entre controles y alcohólicos crónicos con o sin debilidad muscular proximal o cirrosis.

La consecuencia final es que la atrofia muscular resultante puede llegar a afectar la estructura y función del hueso, aunque, que sepamos, no existen trabajos que hayan relacionado miopatía y osteopatía en el

alcohólico. El diagnóstico exacto de miopatía requiere en teoría biopsia muscular y tinción histoquímica con ATPasa para evaluar la intensidad de la atrofia de las fibras tipo I, IIa y IIb (Martin y Peters, 1985 b). Obviamente este procedimiento es desproporcionadamente agresivo como para ser incluido en la rutina clínica diaria y además su relación coste beneficio no justifica su realización. Podemos valorar indirectamente su presencia estimando la masa magra y la valoración nutricional subjetiva (VNS), y funcionalmente la intensidad de su afectación mediante la dinamometría (Romero et al, 1994 y Sacanella et al, 1995).

F. METABOLISMO ÓSEO Y OSTEOPATÍA.

El hueso es un tejido dinámico que proporciona sostén, protección física y permite los movimientos. También es un gran almacén de minerales y es dónde se producen las células sanguíneas.

La homeostasis ósea está regulada por el balance entre la formación y la reabsorción, lo que incluye la coordinación entre osteoblastos y osteoclastos.

La masa ósea aumenta por crecimiento lineal y por aposición de tejido óseo nuevo sobre las superficies externas de la corteza. Este último es el proceso de modelado, y también permite que los huesos largos se adapten en su forma a las fuerzas que actúan sobre ellos. El incremento en la producción de las hormonas sexuales en la pubertad es imprescindible para que se produzca la maduración máxima del esqueleto (Bonjour et al, 1997 y 2001), que alcanza su nivel más alto de masa y densidad al principio de la edad adulta. La nutrición y el estilo de vida también son elementos importantes en el crecimiento, aunque los factores genéticos son los principales determinantes del pico de masa ósea y de la densidad del esqueleto (Bonjour, 2002).

Una vez que se ha conseguido la máxima masa esquelética, el proceso de remodelado se convierte en la principal actividad metabólica del hueso.

Este proceso tiene tres funciones principales:

- ✓ Reparar las microlesiones del esqueleto.
- ✓ Mantener su resistencia.
- ✓ Mantener la homeostasis calcio-fosfórica y ácido-básica.

El hueso incluye materiales orgánicos e inorgánicos. La matriz orgánica está compuesta principalmente por colágeno tipo I y proteoglicano, mientras que la matriz inorgánica lo está por hidroxapatita (cristales de fosfato cálcico). En adultos cada año se remodela más del 10% del hueso total a través del equilibrio entre formación y reabsorción. Estos dos procesos aparentemente contrapuestos se llevan a cabo por la acción de osteoblastos y osteoclastos, principales células óseas.

Las células óseas proceden de dos líneas diferentes.

Los osteoclastos, responsables de la reabsorción ósea, son grandes, multinucleadas. La principal función es destruir la superficie de hueso viejo o fracturado; es lo que se denomina reabsorción (Teitelbaum et al, 2003 y Zaidi et al, 2001). Comparten un origen común con las células del sistema monocítico/macrofágico y son el resultado de la diferenciación de precursores hematopoyéticos, y como ellas responden y producen numerosas citocinas que regulan su propia actividad.

Los osteoblastos derivan de células madre mesenquimales. Secretan la matriz orgánica e inducen la mineralización de la misma. La matriz orgánica contiene primordialmente colágena. Su diferenciación y función está regulada por factores del crecimiento y citocinas, y mediada por las interacciones con proteínas de la matriz.

Pueden incorporarse al tejido óseo como osteocitos (Harada et al, 2003 y Roodman et al, 1996).

Los osteocitos son los osteoblastos diferenciados que quedan en el hueso formado (Aarden et al, 1994 y Van der Plas et al, 1994). Han perdido su capacidad de secretar matriz ósea. Sin embargo pueden sintetizar

algunas moléculas de la matriz como la osteocalcina y transportar minerales dentro del tejido óseo.

El resultado final de este proceso de remodelación es que el hueso reabsorbido es sustituido por una cantidad equivalente de tejido nuevo.

La osteoporosis es una enfermedad sistémica caracterizada por una baja masa ósea para la edad y sexo del individuo, con alteración de la microarquitectura de los huesos, lo que confiere una mayor fragilidad ósea y una mayor facilidad para la aparición de fracturas (“Consensus Development Conference”,1993). Como se especifica en esta definición es necesario, aunque no suficiente, la disminución de la masa ósea.

Es la enfermedad metabólica ósea más frecuente y una de las primeras causas de morbilidad en el anciano (Wolinsky et al, 1997 y Melton et al, 1992)

Desde un punto de vista epidemiológico su frecuencia aumenta con la edad, más en el sexo femenino y produce fracturas por traumatismos leves o moderados en zonas ricas en hueso esponjoso (Siris et al, 2001, Riggs et al, 1986 y Nordin et al, 1992) siendo las más características la vertebral (Lindsay et al, 2001 y Neuner et al, 2003), la de Colles (Consensus Development Conference, 1993) y la de cabeza de fémur; ésta última es la más grave de todas (Browner et al, 1996)

La osteoporosis es consecuencia de un desequilibrio entre síntesis y reabsorción y será más grave si se superpone un pico de masa ósea bajo (Parffit et al, 1995).

En demasiadas ocasiones se diagnostica con la fractura (es una enfermedad silenciosa), cuando lo ideal sería diagnosticarla en las fases iniciales para realizar una profilaxis médica efectiva con medidas higiénico-dietéticas y farmacoterapia.

En 1993, un Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.), de forma consensuada, definió la osteoporosis según criterios densitométricos, esto es, de la densidad de masa ósea perdida respecto a los valores medios de densidad de masa ósea de una población homogénea (mismo sexo, raza y edad comprendida entre los 20 y 40 años). A la densidad de masa ósea de esta población se denominó parámetro "T". Sugirieron cuatro grupos bien definidos:

- ✓ Normal: si la densidad de masa ósea (DMO) era menos de una desviación estándar (DE) menor de T.
- ✓ Osteopenia: si la DMO estaba entre -1 y $-2,5$ DE del parámetro "T".
- ✓ Osteoporosis: si la DMO era inferior a $-2,5$ DE del parámetro "T".
- ✓ Osteoporosis grave: cuando la DMO era inferior a $-2,5$ DE y existía fractura.

METABOLISMO ÓSEO

El control de la homeostasis del metabolismo óseo parece estar influenciado por un gran número de citocinas, hormonas y factores de crecimiento. Actúan sobre la formación y maduración de los osteoblastos, osteoclastos y en las etapas del remodelado. Recientemente se ha descrito un nuevo sistema de mediadores de la activación del osteoclasto, el formado por osteoprotegerina/RANKL. La importancia de este sistema radica en el hecho de que constituyen la vía por medio de la cual actúan las hormonas "clásicas" reguladoras del metabolismo calcio-fosfórico y de la estructura ósea. Por ello nos centraremos inicialmente en una breve descripción de cómo actúa este sistema y de cómo puede alterarse en el alcohólico crónico.

La osteoprotegerina (OPG) (Ferrer Cañabate et al, 2002 y Freige, 2001) también conocida como factor inhibidor de la osteoclastogénesis (OCIF) o como TNFRSF11B, es miembro de la superfamilia de los receptores del factor de necrosis tumoral (TNFR). No permanece tras su síntesis como una proteína transmembrana con el cometido de elaborar señales de transducción entre distintas células sino que se secreta. Codificada por un

gen situado en el cromosoma 8q23-24, fue descubierta simultáneamente pero de manera totalmente distinta por dos grupos de investigación (Simonet et al, 1997 y Yasuda et al, 1998).

Regula de forma negativa la formación y activación de osteoclastos (Bucay et al, 1998, Mizuno et al, 1998 y Walsh y Choi, 2003). Se sintetiza como un propéptido de 401 aminoácidos, y tras la pérdida de un fragmento de 21 aminoácidos, queda como proteína madura con 380 aas (Simonet et al, 1997 y Yasuda et al, 1998), momento a partir del cual pierde sus dominios transmembrana y citoplasmáticos y es secretada como proteína soluble.

Se produce primariamente por el estroma celular de los osteoblastos y sus precursores, pero también puede expresarse por células B y células dendríticas (Bucay et al, 1998), entre otras. De hecho el RNAm de la OPG se expresa en numerosos tejidos humanos (pulmón, corazón, riñones, hígado, intestino, estómago, cerebro, glándula tiroidea y médula espinal) además de en el hueso (Simonet et al, 1997 y Yasuda et al, 1998), en el cual su principal acción parece ser la inhibición de la maduración de los osteoclastos y de su activación, tanto in vivo como in vitro (Lacey et al, 1998). Igualmente Simonet et al (1997) demostraron que osteoprotegerina recombinante bloqueaba la osteoclastogénesis in vitro e in vivo y protegía a ratones de la pérdida ósea inducida tras ovariectomía.

La producción de OPG se regula al alza en respuesta a: BMP-2 (bone morphogenetic protein 2), IL-1, IL-6, IL-11, TNF, TGF- β y por los estrógenos (Ahlen et al, 2002, Hofbauer et al, 1998, Hofbauer et al, 1999 a, Hofbauer et al, 1999b, Murakami et al, 1998, Palmqvist et al, 2002 y Yasuda et al, 1998).

Su producción es inhibida por: PTH, glucocorticoides y prostaglandina E2 (Brandstrom et al, 1998 y Lee y Lorenzo, 1999).

El ligando de la OPG, el OPG-L o RANKL (ligando de unión al receptor activador de NF- κ B) (Lacey et al, 1998 y Yasuda et al, 1998 a y b) también conocido como ODF o TRANCE (factor de diferenciación de los osteoclastos) se codifica en un gen situado en el cromosoma 13q14. Se encuentra anclado en la membrana de los osteoblastos, células del

estroma, células inmaduras mesenquimales de los bordes cartilagosos y condrocitos hipertróficos, o bien es liberado de la superficie celular en forma de moléculas solubles por acción de las metaloproteasas. Su RNAm se expresa en tejido óseo, médula ósea y tejido linfático. El papel fundamental en el hueso es la estimulación y diferenciación osteoclástica (Lacey et al, 1998 y Malyankar et al, 2000), su activación y la inhibición de la apoptosis de estas células (Fuller et al, 1998). Junto al factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) son los dos factores necesarios y suficientes para completar todo el ciclo de maduración de los osteoclastos a partir de sus precursores inmaduros (Lacey et al, 1998 y Yasuda et al, 1998).

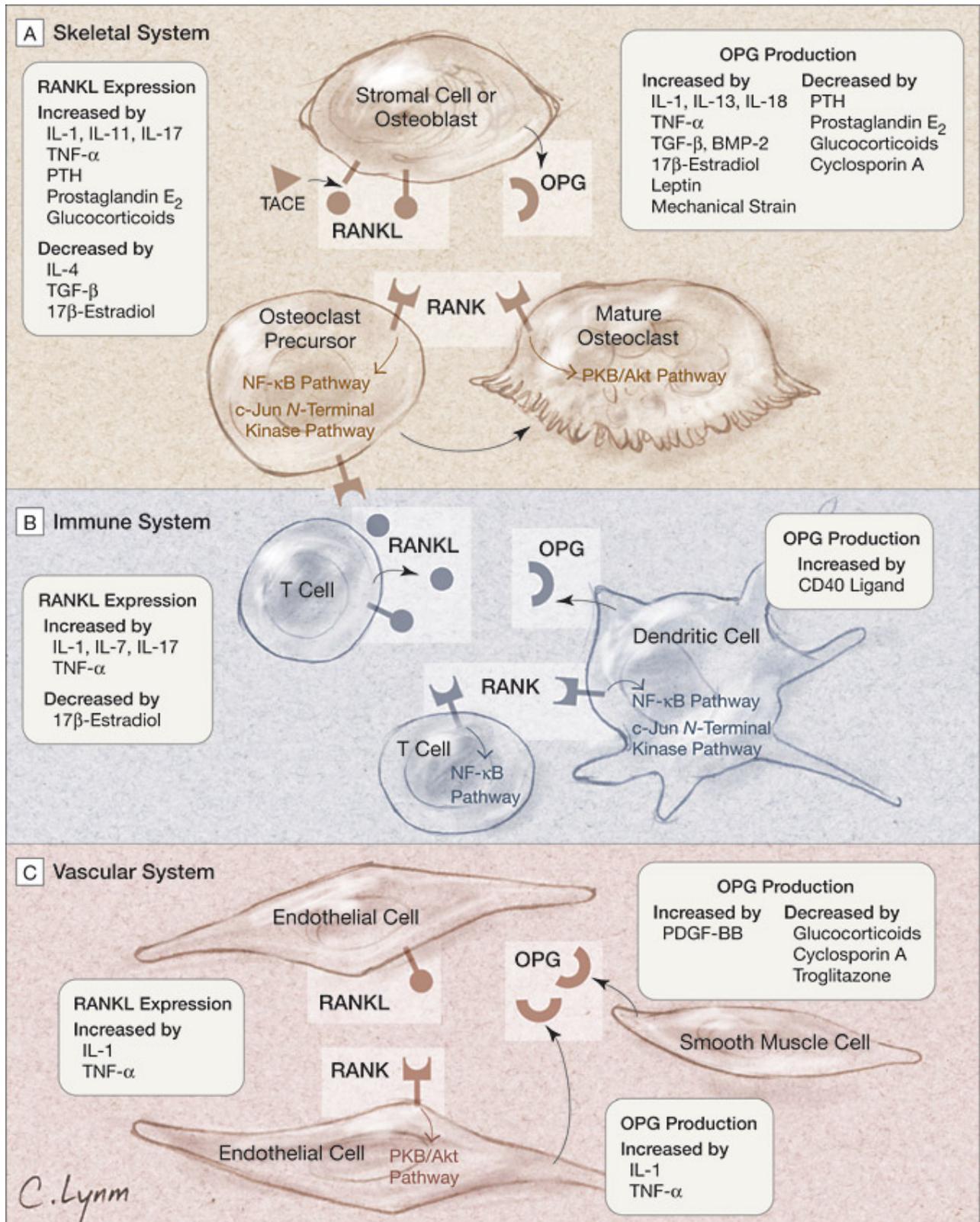
El M-CSF es necesario para las primeras etapas del desarrollo de los osteoclastos así como en su supervivencia.

El receptor RANK (receptor activador de NF- κ B), es codificado en un gen del cromosoma 18q22.1. Su RNAm se expresa en osteoclastos maduros y en sus progenitores aislados de médula ósea (Fuller et al, 1998). Se encuentra principalmente en células de la estirpe monocítica-macrofágica, preosteoclastos, células T y B, células dendríticas y fibroblastos (Anderson et al, 1997 y Lum et al, 1999). Su activación produce una reorganización en el citoesqueleto del osteoclasto y cambios para su activación, movilidad y establecimiento de la superficie ósea de absorción (Burriges et al, 1999). También desencadena una señal de supervivencia en el osteoclasto maduro (Wong et al, 1999).

Muchos estudios han demostrado que las células T activadas pueden inducir la osteoclastogénesis a través de la expresión del RANK (Freige, 2001). Estas células activadas también producen interferón gamma que suprime la osteoclastogénesis por interferir con RANK/RANKL (Jarerang et al, 2004). Por ello poseerían ambas funciones. El balance se afecta por factores sistémicos como las infecciones, nutrición, factores mecánicos o metabólicos, hormonas osteotrópicas y citocinas, como el TNF-alfa y las interleucinas.

La OPG actúa como un receptor “trampa”, uniéndose al RANKL y evitando así que éste pueda unirse al RANK y activar el osteoclasto

FIGURA Papel del sistema OPG/RANKL/RANK en el metabolismo óseo, el sistema inmune y vascular. Lorenz C et al, JAMA. 2004; 292(4): 492.



Se sabe que diversas hormonas y citocinas modulan el sistema OPG/RANKL (TRANCE/TRANCE-R/OPG). En general la OPG al bloquear la activación del RANK “protege” al hueso de la actividad osteoclástica excesiva. El aumento de su expresión en ratones transgénicos produce una osteopetrosis severa y su deficiencia una osteoporosis intensa por activación osteoclástica (Chagraoui et al, 2003). Estos hallazgos confirman que regula negativamente la formación y función osteoclástica. De hecho, Zhang et al (2002) midieron los parámetros de remodelado óseo en ratones alimentados con dieta control, con etanol o con etanol más osteoprotegerina. Observaron que aquellos que en la dieta tenían suplementos de osteoprotegerina presentaban una disminución de la capacidad del etanol en producir pérdida ósea.

La PTH estimula la formación osteoclástica uniéndose a su receptor y estimulando la producción del RANKL e inhibiendo la expresión de la osteoprotegerina (Fu et al, 2002 y Huang et al, 2004). Las observaciones in vivo sobre su efecto en la osteoprotegerina no son concluyentes ya que en un estudio realizado en pacientes con hiperparatiroidismo la osteoprotegerina no estaba descendida ni cambió tras la paratiroidectomía (Stilgren et al, 2003).

Los niveles elevados de hormona paratiroidea (PTH) aumentan el RANKL y disminuyen la expresión de osteoprotegerina por los osteoblastos, produciendo un efecto catabólico en el hueso (Lee y Lorenzo, 1999). Sin embargo elevaciones de PTH intermitentes no parecen alterar el cociente OPG/ RANKL (Locklin et al, 2001), lo cual podría explicar la disparidad de efectos de la PTH (anabolismo-catabolismo) sobre el hueso en función de su pauta de administración (Khosla, 2001).

Las hormonas tiroideas y el 1,25(OH)₂-D₃ son esenciales para el desarrollo y mantenimiento del esqueleto. Regulan la diferenciación osteoblástica porque regulan la expresión de genes específicos como el de la osteocalcina. Pero también es conocido que un exceso de hormonas

tiroideas produce pérdida ósea, por estimulación osteoclástica (efecto no mediado por activación del RANKL) (Kanatani et al, 2004).

También se ha visto efecto directo de la TSH ya que inhibe la diferenciación osteoblástica (Abe et al, 2003).

La vitamina D a dosis suprafisiológicas estimula la resorción ósea, incrementa el calcio sérico y la expresión del RANKL in vivo en presencia de PTH (Tian y Huang, 2004). Suda et al, (2003) analizaron estos datos y comprobaron que esta actividad reabsortiva no aparece en dosis fisiológicas. Ueno et al, (2003) observaron, en un estudio sobre ratas, que dosis farmacológicas o tóxicas de vitamina D estimulan la reabsorción ósea por inducción del RANKL, pero una dosis fisiológica inhibe la reabsorción ósea inducida por la PTH.

Varias citocinas inflamatorias juegan un papel fundamental en la osteoclastogénesis, Así con respecto a los interferones se sabe que tanto INF-alfa, IFN-beta y IFN-gamma (Takayanagi et al, 2002) ejercen diferentes acciones sobre este sistema. El IFN-alfa tiene un efecto modulador negativo del RANK/RANKL por bloqueo de la activación de NF-kB (Takayanagi et al, 2000). El IFN-beta se ha visto que también inhibe la osteoclastogénesis por interferir con RANK.

Los procesos inflamatorios aumentan la osteoclastogénesis. Las citocinas inflamatorias secretadas por las células inmunes, como el TNF-alfa o la IL-1 pueden regular al alza la expresión de RANKL en los osteoblastos (Walsh y Choi, 2003).

La primera observación sobre la influencia de las células del sistema inmune sobre el hueso se llevó a cabo al estudiar cultivos de monocitos sanguíneos periféricos de humanos que presentaban aumento en la resorción ósea (Lorenzo, 2000 y Horton et al, 1972). Esta actividad se llamó factor activador de osteoclastos (OAF), posteriormente resultó que era el RANKL. Cuando fue purificada y secuenciada se objetivó que el principal estimulador de la reabsorción del RANKL era la IL-1 (Dewhist et

al, 1985). Además de esta capacidad de estimular la formación de los osteoclastos y su potencial reabsortivo, es un mediador de la respuesta inflamatoria y un estimulante de la síntesis de prostaglandinas, que independientemente incrementan la reabsorción ósea.

Posteriormente también se vio la misma capacidad en el TNF-alfa y en la IL-6 (Ishimi et al, 1990 y Kwan et al, 2004). Son mediadores críticos de la respuesta inflamatoria. La IL-6 y la IL-11 inducen directamente la formación osteoclástica independientemente de RANKL (Kudo et al, 2003).

Como se explicará posteriormente, el alcohol produce pérdida de masa ósea. Yao et al (2001) vieron que el etanol contribuía a la pérdida ósea a través de la activación de las señales de transducción en osteoblastos, que producen citocinas osteoclastogénicas (como la IL-6 y la IL-1). Es un hallazgo similar al encontrado por Dai et al (2000).

La IL-8 es otra de las citocinas que ha sido estudiada como marcador del recambio óseo (Odrowaz-Sypniewska et al, 2002). Bendre et al (2003) han investigado en cultivos celulares el papel de esta citocina, los resultados demuestran que posee un efecto directo sobre la diferenciación y activación de los osteoclastos.

La IL-10 también ha sido estudiada, en ratones IL-10 ^{-/-} se ha encontrado una reducida masa ósea, aumento de la fragilidad y supresión en la formación (Dresner-Pollak et al, 2004).

La IL-4 inhibe la diferenciación de los osteoclastos de una manera irreversible y también inhibe la capacidad reabsortiva de los osteoclastos maduros. Se ha encontrado que suprime la expresión del mRNA RANK en las células precursoras. Por ello la IL-4 regula el desarrollo osteoclástico modulando la expresión genética. (Moreno et al, 2003). Lind et al (1995) estudiaron la IL-4, IL-13 y la IL-10 y vieron que las dos primeras podrían tomar parte en el reclutamiento osteoblástico (Riancho et al, 1993).

El IGF-I (insulin growth factor-1) juega un papel importante en el crecimiento longitudinal del hueso. El efecto predominante es la diferenciación de los osteoblastos. Sin embargo, estudios realizados in vivo han demostrado que estimulan tanto la reabsorción como la formación ósea. Se cree que esto es dependiente de la forma de administración debido a que regula el sistema OPG/RANKL (Rubin et al, 2002).

En definitiva aumentan la resorción ósea: (Lorenzo, 2000)

- ✓ IL-1.
- ✓ IL-6.
- ✓ IL-11.
- ✓ IL-15.
- ✓ IL-17.
- ✓ TNF-alfa.
- ✓ IL-8.

Inhiben la reabsorción ósea:

- ✓ IFN-gamma.
- ✓ IL-4.
- ✓ IL-10.
- ✓ IL-13.
- ✓ IL-18.
- ✓ Osteoprotegerina.

Efecto variable:

- ✓ PGE2.
- ✓ TGF-B.

Los glucocorticoides estimulan la osteoclastogénesis, incrementan la expresión de RANKL, del factor estimulante de colonias-1, y disminuyen la expresión de osteoprotegerina, además inhiben la formación ósea debido a su acción deletérea sobre las células mesenquimales precursoras de osteoblastos e inducen la muerte de los osteoblastos ya maduros. Pero además disminuyen la función de los restantes osteoblastos ya que también inhiben la expresión del IGF-1 (Canalis, 2003).

Los estrógenos son esenciales para el crecimiento, desarrollo y mantenimiento del hueso. En los adultos regulan la producción de factores de crecimiento y citocinas tanto en los osteoblastos como en los osteoclastos. Esos factores median muchas de las acciones de los esteroides sexuales en el esqueleto. Actualmente está aceptado que la deprivación estrogénica de la menopausia contribuye a la osteoporosis (Ettinger et al, 1998 y Cummings et al, 1998). En los hombres la deficiencia de estrógenos o andrógenos podría conducir a la pérdida ósea (Riggs et al, 1998 y Barret-Connor et al, 2000).

En cultivos celulares de osteoblastos maduros, los estrógenos, inducen la síntesis del TGF- β , IGF-1, y proteínas fijadoras del IGF-1. Así mismo inhiben la síntesis de IL-1, IL-6 e IL-11 (Jilka, 1998). Los estrógenos incrementan la producción de OPG por los osteoblastos y células del estroma.

La deprivación estrogénica tras la menopausia se asocia con un incremento rápido y sustancial en el porcentaje de pérdida ósea (Jilka et al, 1992). Este fenómeno parece ser el resultado de un incremento en la reabsorción que no se acompaña de un incremento equivalente en la formación. Poli et al (1994) y Passeri et al (1993), encontraron que la IL-6 desarrolla un papel importante en la pérdida ósea producida por el déficit estrogénico de la menopausia. En cambio Kimble et al (1997) lo encuentran en relación con el TNF- α .

Yano et al (1999) demostraron que la concentración de OPG en suero aumenta con la edad, y que las mujeres postmenopausicas osteoporóticas tienen niveles de OPG algo mayores que las no osteoporóticas. Esto podría ser un efecto compensador orgánico por el aumento de reabsorción ósea. En contraste Arrighi et al (1998) no encuentra este aumento de la OPG paralelo a la edad.

Otros factores que influyen sobre el metabolismo del hueso son la nutrición y la actividad física. Se sabe que el pico de la masa ósea se ve poderosamente influenciado por la ingesta de calcio, el ejercicio y la menarquia (Bonjour, 2002). Además Hampson et al (2003) observaron que la mejoría en la alimentación en mujeres ancianas con baja densidad mineral ósea se asocia con reducción de la resorción ósea con un pequeño efecto positivo sobre la formación. Un efecto similar se ha comprobado en pacientes con anorexia nerviosa (Mika et al, 2002). La obesidad ejerce un efecto protector en el hueso (Kirchengaist et al, 2002 y Tarquini et al, 1997) y en el mismo sentido la pérdida de peso produce pérdida de masa ósea (Chao et al, 2000, Ricci et al, 2001 y Jensen et al, 2001).

Una dieta deficiente en magnesio se asocia con disminución de la masa ósea. Los estudios experimentales realizados en ratas sugieren que es debido a un aumento de la reabsorción o a una inadecuada formación durante el remodelado. Rude et al (2003) estudiaron el efecto de dietas bajas en magnesio en ratones. Los niveles de calcio eran mayores que en los animales controles pero no había variaciones en la PTH. También estudiaron las citocinas y comprobaron que existía un aumento en la IL-1 y del TNF-alfa. Ellos concluyen que la deficiencia de magnesio produce daño en el crecimiento óseo, descenso en el número de osteoblastos, aumento de los osteoclastos y pérdida de hueso trabecular con estimulación de la actividad de las citocinas en el hueso.

G. OSTEOPATÍA Y ALCOHOL

Como ya hemos ido señalando, el alcohol influye en el comportamiento de varias de las hormonas mencionadas, y, probablemente, de las citocinas que hemos enumerado. Por eso no es de extrañar que en el alcohólico exista una osteopatía, caracterizada sobre todo por osteoporosis. Además estos pacientes llevan una peculiar forma de vida, que produce una mayor propensión a las caídas y a los traumatismos. Ya Saville en 1965, comparó la masa ósea de individuos alcohólicos y no alcohólicos fallecidos de forma súbita y sometidos a autopsia y encontró que el peso del hueso libre de grasa era comparable en los

alcohólicos –todos menores de 45 años- con el de los ancianos de 71 a 85 años. Otras observaciones vinieron a corroborar que el alcohol afectaba al hueso. Así, Nilsson et al (1973), observaron una mayor proporción de alcohólicos entre hombres de 70 años con fractura de cadera. Otros autores han señalado la alta incidencia de fracturas entre los alcohólicos (Lindsell et al, 1982; Oppenheim, 1977 y Wilkinson et al, 1985) y elevada prevalencia de pérdida de masa ósea por radiología (Spencer et al, 1986). Los estudios clásicos realizados por Crilly et al (1988) y Diamond et al (1989) mostraron que el alcoholismo crónico conduce a un descenso en la síntesis del osteoide y a un descenso en el porcentaje de mineralización.

DeVernejoul et al (1983) encuentran una reducción del volumen óseo trabecular, pero no pudieron demostrar efecto alguno del alcohol sobre la reabsorción o sobre la síntesis ósea. En cambio Johnell et al (1982) en 38 pacientes alcohólicos encuentran un aumento del número de osteoclastos por unidad de superficie, concluyendo que la osteoporosis del alcohólico era debida a un aumento de la reabsorción ósea.

La patogenia de la osteopenia en alcohólicos no se conoce del todo. No se sabe si ejerce un efecto lesivo directo sobre la función de la célula ósea o si directa o indirectamente altera el metabolismo óseo mineral incluyendo la homeostasis de la PTH y la vitamina D, testosterona y cortisol (Bilke et al, 1985) Probablemente, el alcohol reduce la formación ósea (Diamond et al, 1989, Friday y Howard, 1991, Rico et al, 1987, Wezeman et al, 2000 y Turner et al 2001). En este sentido Turner et al (2001) demostraron un efecto inhibitorio dosis dependiente de alcohol sobre la formación ósea, un resultado en contraste con las observaciones de Feitelberg et al (1987) que no encontraron aumento en la osteocalcina en alcohólicos que ya estaban incluidos en un programa de rehabilitación y por ello abstinentes en el momento del estudio.

Otros autores encuentran en algunos de sus pacientes rasgos de osteomalacia, pero en la mayoría, reducción de la síntesis y aumento en la reabsorción (Bilke et al, 1985 y Jorge et al, 1988). Así Farley et al (1985) encontraron un aumento en la reabsorción ósea, un hallazgo compartido por Schnitzler y Solomon (1984).

Lalor et al (1986) hallaron que los alcohólicos afectados de osteoporosis intensa eran bebedores intensos en comparación con aquellos sin osteoporosis, y

también, consumían menos proteínas y tenían menores niveles de albúmina. De hecho la masa ósea fue dependiente de la albúmina sérica del índice de masa corporal y de la toma de calcio en la dieta. En cambio, Diamond et al (1989) encontraron que el consumo de alcohol fue el principal factor asociado al descenso de la formación ósea y el índice de masa corporal de los alcohólicos estaba en el rango normal o era similar a los abstinentes o controles.

Estudios recientes realizados por Dai et al (2001) muestran que el etanol induce pérdida ósea a través de la IL-6, la cual induce osteoclastogénesis por estimulación del RANKL, un efecto que puede atenuarse con la osteoprotegerina (Zhang et al, 2002).

Parece que ha llegado a aceptarse que el alcoholismo es un factor de riesgo para padecer osteoporosis (Seeman et al, 1983) y no se sabe si estos efectos son reversibles (Lindhol et al, 1991 y Peris et al, 1992).

En contraste con estas observaciones, en los últimos años hay varias publicaciones que apoyan que el consumo moderado de alcohol no es dañino, e incluso podría producir protección ósea (Rapuri et al, 2001, Ganry et al, 2000 y Baron et al, 2001). El efecto deletéreo podría observarse en hombres y el beneficioso en mujeres mayores (Turner, 2000).

Como hemos apuntado el estado nutricional es también importante, porque produce amiotrofia y reducción de la fuerza muscular y de la actividad física. En la malnutrición, a largo plazo, hay movilización de las proteínas del hueso. Un peso bajo se asocia a osteopenia en la edad media (Bendavid et al, 1996 y Kroger y Laitinen, 1992) en hombres ancianos (Glynn et al, 1995 y Nguyen et al, 1990) y en adolescentes con anorexia nerviosa (Bachcrach et al, 1990).

Otros estudios clínicos también resaltan la importancia de una adecuada nutrición en el mantenimiento de una masa ósea normal (Takata, 2004 y Ponzer et al, 1999). En un estudio realizado en ratas alimentadas siguiendo el modelo de Lieber de Carli se encontró que la deficiencia proteica combinada con etanol, pero no éste solo, conduce a una osteopenia en ratas. Esta

osteopenia es debida tanto al defecto de la síntesis ósea (incluyendo síntesis y mineralización de la matriz ósea) como a un incremento en la reabsorción; ambos, etanol y deficiencia proteica, juegan papeles independientes en ambos fenómenos (Molina Pérez et al, 2000).

En un estudio realizado sobre 181 alcohólicos y 43 controles, los pacientes mostraban descenso en la osteocalcina, PTH, 1,25-dihidroxi D3 y masa ósea, así como un descenso en el índice de masa corporal, grasa y masa magra. La pérdida de masa ósea no estaba relacionada con la intensidad del alcoholismo, pero sí con la malnutrición. Para índices de masa corporal similar, la pérdida de masa ósea fue más intensa en alcohólicos que en controles. Y sobre todo en aquellos con hábitos alimenticios irregulares (Santolaria et al, 2000). Parece que el déficit proteico juega un papel en el desarrollo de osteopenia en alcohólicos.

Estudios experimentales han mostrado que la síntesis ósea está dañada en la malnutrición calórico-proteica (Bourrin, 2000 a y b). De hecho, una dieta con bajo aporte proteico se asocia a un incremento de la pérdida ósea, así Hannan et al (2000) concluyen que una dieta baja en calcio, debilidad y poca fuerza muscular junto a bajo peso, pero no el consumo de alcohol, son factores de riesgo para una baja densidad mineral ósea en hombres.

A pesar de estas observaciones, parece que el alcohol produce osteopenia por inhibición de la formación ósea y potenciación de la reabsorción. Si se añade una deficiencia proteica se agrava la pérdida ósea. Además, la miopatía alcohólica con atrofia muscular (producida tanto por el etanol como por el déficit proteico) puede actuar de forma sinérgica en la pérdida de masa ósea.

El alcohol puede afectar al hueso en su estructura y función por otros mecanismos que comentamos a continuación.

El hígado interviene en el metabolismo de la vitamina D y en el calcio-fosfórico (Ponchom et al, 1969).

Los alcohólicos pueden presentar malabsorción por insuficiencia pancreática, con esteatorrea. Eso provoca malabsorción de vitamina D y formación de jabones cálcicos (Mezey et al, 1970). Pero también, el alcohol, interfiere “per se” con la absorción de calcio, afectando al transporte del mismo a través de la

mucosa, hecho que no se corrige por la 25 o la 1,25 hidroxivitamina D (Krawit, 1975). En los pacientes alcohólicos parece haber hipocalcemia e hipomagnesemia, que pueden alterar el papel fisiológico de la PTH (García-Sánchez et al, 1995). El magnesio iónico (Wu et al, 1996) y el pool total de magnesio están disminuidos (McCollister et al, 1960), y la hipomagnesemia puede explicar la hipocalcemia al bloquear la acción de la PTH (Preedy et al, 1973).

Junto a la hipomagnesemia se produce hipofosfatemia (Stein et al, 1966, Knochel, 1980 y Stein et al, 1996), en cuya patogenia interviene una ingesta deficiente, y tal vez un trastorno en la reabsorción tubular de fosfato (Mock et al, 1987). Además, al administrar glucosa puede descender más el fósforo, al ser arrastrado al interior de la célula. Las concentraciones bajas de fósforo aumentan la actividad osteoclástica (Raisz, 1965), y en situaciones de alto recambio puede incluso llegar a observarse hipercalcemia (Knochel, 1980). Finalmente, el hipercortisolismo puede estar presente en el alcohólico (Lamberts et al, 1979) y puede ser parcialmente responsable de la osteopatía, al igual que el hipogonadismo (Martínez Riera et al, 1995).

La intoxicación aguda por etanol causa un hiperparatiroidismo transitorio, disminuye los niveles de calcio y fósforo e incrementa la excreción urinaria de calcio y magnesio (García-Sánchez et al, 1995 y Laitinen et al, 1992).

Si bien parece claro que la lesión predominante en el hueso del paciente alcohólico es la osteoporosis, que la malnutrición juega un papel en ella, y que diversas hormonas se alteran bien por malabsorción, bien por defecto metabólico hepático o bien por interacción del etanol con los receptores, es poco conocido el papel que las citocinas y el sistema osteoprotegerina/RANKL juegan en este proceso.

II. OBJETIVOS.

Partiendo de lo anteriormente expuesto hemos diseñado el siguiente trabajo con los objetivos siguientes:

1. Analizar la prevalencia de osteopenia y osteoporosis en alcohólicos, cirróticos y no cirróticos, y la relación entre pérdida de masa ósea y la alteración del metabolismo calcio-fosfórico con la función hepática, intensidad de alcoholismo y el estado nutricional.
2. Estudiar el papel del sistema osteoprotegerina y RANKL, así como de las citocinas que gobiernan este sistema, en la osteopatía y metabolismo calcio-fosfórico del paciente etílico, y su relación con la función hepática, intensidad de alcoholismo y el estado nutricional.

III. MÉTODOS.

A. SUJETOS ESTUDIADOS

Se incluyeron en el estudio 81 pacientes alcohólicos ingresados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Canarias por complicaciones orgánicas del alcoholismo, síndrome de abstinencia alcohólica o descompensación de cirrosis hepática.

Todos eran bebedores, hasta el momento del ingreso, de más de 80 gramos de alcohol por día (198.04 ± 68.05 gramos de etanol/día) durante al menos los últimos 5 años (30.22 ± 9.84 años).

El grupo de alcohólicos presentaba una media de consumo de 188.42 ± 63.01 gramos de alcohol/día durante un tiempo medio de 29.16 ± 9.91 años.

Un 36,8% eran cirróticos (35 pacientes), consumían una media de 219.56 ± 75.07 gramos de alcohol/día y el tiempo de consumo medio fue de 32.60 ± 9.46 años.

La edad variaba entre 23 y 80 años, con una media de 47,62 años. En el grupo de los alcohólicos la edad media era de 47.23 ± 11.31 años mientras que en los cirróticos era de 51.60 ± 10.28 años.

No se introdujeron en el estudio pacientes con enfermedades neoplásicas o con infección VIH para evitar factores de confusión a la hora del estudio.

El grupo control estaba compuesto por 42 individuos, sin antecedentes de hepatopatía ni osteopatía y bebedores de menos de 10 g/alcohol/día.

B. DATOS GENERALES RECOGIDOS DE LOS PACIENTES:

- ✓ Sexo.
- ✓ Edad.
- ✓ Tiempo de consumo en años.
- ✓ Cantidad media diaria de alcohol ingerida. Para aquellos pacientes que llevaban consumiendo un largo periodo de tiempo se calculaba la cantidad media de los últimos 5 años. En los casos de que el paciente tomara distintas bebidas a lo largo del día, se hacían los cálculos parciales

correspondientes y posteriormente se sumaban. Los valores referidos son los obtenidos de la entrevista clínica.

- ✓ Tabaquismo e índice de paquetes año mediante la fórmula: $IPA = n^{\circ} \text{ cigarrillos diarios} \times \text{años de tabaquismo} / 20$.
- ✓ Profesión: separamos los subgrupos en paro, trabajo físico, hostelería, sedentario y pensionista.
- ✓ Existencia de alcoholismo familiar: tanto en abuelos, padres como en hermanos.
- ✓ Vida social: la clasificamos en buena si conservaban su núcleo familiar, regular cuando sin tener este núcleo convive con algún otro familiar y mala cuando habían perdido todos los lazos de unión.
- ✓ Alimentación: dadas las dificultades para la entrevista detallada en los pacientes alcohólicos sobre sus hábitos alimenticios decidimos conocer cuantas comidas hacían al día y si éstas eran en casa o en bares. También indagamos si sustituían alguna comida por aperitivos o tapas. Clasificamos el hábito alimenticio como bueno si comían en casa habitualmente, regular si lo hacían en bares o se saltaban alguna comida y malo si se alimentaban a base de aperitivos o tapas.

C. DATOS RECOGIDOS EN LA EXPLORACIÓN FÍSICA:

- ✓ En el momento del ingreso se pesó y talló a todos los pacientes para posteriormente realizar el cálculo del índice de masa corporal mediante la fórmula $\text{peso (Kg)} / \text{altura}^2 \text{ (cm}^2\text{)}$.
- ✓ Valoración nutricional subjetiva (VNS): examen de tres zonas musculares (miembros superiores, inferiores y músculo temporal) y dos zonas de acumulación grasa (bola de Bichat y pared abdominal). La puntuación va desde 0 cuando es normal hasta 2 si existe atrofia marcada, y se calcula en cada zona referida y posteriormente la suma total. Por ello definimos el estado nutricional subjetivo basado en la suma de estos valores: (Hernández Plasencia et al., 1991; Tormo et al, 1994).
 1. Normal de 0 a 2.
 2. Malnutrición moderada de 3 a 4.
 3. Malnutrición intensa de 5 hasta 10.

- ✓ Medición de la circunferencia del brazo (masa muscular) y del pliegue tricipital con un lipocalibre de Holtain (masa grasa).
- ✓ Medida de la fuerza mediante dinamometría en la mano dominante.

D. DATOS RECOGIDOS DE LAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

- ✓ Las muestras sanguíneas se extrajeron a las ocho de la mañana tras el ayuno nocturno y la estabilización del cuadro que motivó el ingreso. La extracción se realizaba lo más cercana posible a la medición de la composición corporal. A todos se les practicó analítica rutinaria según los métodos habituales:

1. Hemograma y coagulación.
2. Bioquímica: entre los datos generales analizamos función renal, GOT, GPT, GGT y FA. Calcio, fósforo y magnesio.
3. Variables bioquímicas del estado nutricional: albúmina y prealbúmina.
4. Orina de 24 horas con creatinina, calcio, fósforo y magnesio.

E. DATOS DE LABORATORIO ESPECÍFICOS

Las muestras sanguíneas se conservaron a -80° centígrados tras centrifugarlas.

- ✓ PTH intacta: mediante método radioisotópico. Sensibilidad de 1 pg/mL. Valores esperados 10-65 pg/mL. Nichols Institute Diagnostics, catálogo número 40-2170. San Juan de Capistrano.
- ✓ 1,25 dihidroxivitamina D: análisis radioinmune para su determinación cuantitativa en suero. Sensibilidad de 0,6 ng/mL. Valores esperados 9,2-63,3 ng/mL. Número de catálogo 3019540. Biosource Europe S.A. Bélgica.
- ✓ Estradiol: medición cuantitativa de 17 β E2 en suero. El principio del test es un inmunoensayo competitivo mediante analizador Immulite 2000.

Sensibilidad de 15 pg/mL (55pmol/L). Valores medios esperados en hombres 30,5 pg/mL (112 pmol/L). Número de catálogo L2KE22. DPC (Diagnostics Products Corporation), Los Ángeles.

- ✓ Testosterona: método radioinmune de fase sólida basado en anticuerpos específicos. Sensibilidad de 4 pg/mL (0,14 nmol/L). Número de catálogo TKTT1. DPC Coat-A-count total testosterone, Los Ángeles.
- ✓ T 4 libre: método inmuno quimioluminiscente competitivo, secuencial y de fase sólida en analizador Immulite. Sensibilidad de 0,15 ng/mL. Valores esperados 0,8-1,9 ng/dL. Número de catálogo LKF41. DPC, Los Ángeles.
- ✓ Cortisol basal: radioinmunoanálisis de fase sólida. Sensibilidad de 0,2 ug/dl. Valores esperados 5-25 yg/dl. Número de catálogo TKCO1. DPC Coat-A-Count cortisol, Los Ángeles.
- ✓ TNF-alfa: análisis radioinmunométrico. Sensibilidad de 5 pg/ml. CÓDIGO 3017520. Biosource Europe SA, Bélgica.
- ✓ IL-6: Immulite. Método inmunométrico secuencial con el analizador Immulite.. Sensibilidad de 5 pg/mL. Valores esperados desde no detectable a 9,7 pg/mL. Número de referencia LK6PZ. DPC, Los Ángeles.
- ✓ IL-8: Método inmunométrico quimioluminiscente de dos lugares y fase sólida. Sensibilidad 2 pg/mL. Valores esperados desde no detectarse a 2 pg/mL. Número de catálogo LK8PZ. DPC, Los Ángeles.
- ✓ IGF-1: Prueba inmunométrica quimioluminiscente marcada enzimáticamente de fase sólida, analizada mediante analizador Immulite. Sensibilidad de 20 ng/mL. Número de referencia LKGF1. DPC, Los Ángeles.
- ✓ Osteoprotegerina: ELISA. Sensibilidad de 0,14 UI/L. Número de catálogo RD194003200. BioVendor Laboratory Medicine Inc, República Checa.

- ✓ sRANKL: ELISA. Sensibilidad de 0,08 pmol/L. Número de catálogo KB 1014. Immun Diagnostik AG, Bensheim.
- ✓ Osteocalcina: método inmunométrico en el analizador Immulite. Sensibilidad de 0,3 ng/mL. Valores esperados 3,1-13,7 ng/mL. Número de catálogo LK0CI. DPC Los Ángeles.
- ✓ Serum cross Laps: determinado mediante ELISA, test inmunoenzimático para la cuantificación del telopéptido C-terminal del colágeno tipo I. Sensibilidad de 0,010 ng/mL. Valores esperados medios en varones 0,332 ng/mL. Nordic Bioscience Diagnostics A/S. Dinamarca.

F. DATOS DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN

- ✓ Análisis de la composición corporal mediante absorciometría por rayos X de doble energía, sistema hologic QDR-2000 (software v 5.54). se determinaron el contenido y la densidad mineral ósea en las siguientes regiones:
 1. Estudio de L2, L3, L2-L4, cuello, trocánter, triángulo de Ward zona intertrocantérea y total.
 2. Densidad mineral ósea y contenido mineral óseo de: cabeza, tronco, extremidades, costillas, espina lumbar, pelvis así como el valor subtotal y total.
 3. Masa magra y masa grasa en las mismas áreas.
 4. Se definió como osteoporóticos aquellos pacientes que presentaban un Tscore inferior a -2,5 y osteopenia entre -1 y -2,5 DE del valor T. En nuestro estudio hemos seleccionado el triángulo de Ward y si existe un Tscore inferior a 2,5 en alguna de las localizaciones analizadas

G. MÉTODO ESTADÍSTICO

Se analizaron los datos mediante el programa informático SPSS 12.1.

- ✓ Estadística descriptiva del estudio.
- ✓ Estudio por medio de la Chi-cuadrado en tablas de contingencia entre variables cualitativas. Con corrección de Yates para la continuidad cuando las tablas son de 2x2.
- ✓ Estudio por medio de la t de Student y análisis de la varianza con el estadístico SNK de variables cuantitativas con cualitativas.
- ✓ Estudio de correlación de Pearson.
- ✓ Covarianza para la edad
- ✓ Análisis multivariante (regresión lineal múltiple) por pasos comparando el BMD determinado en diversos lugares con las variables de función hepática, alcoholismo y nutrición. Se realizó el análisis incluyendo la edad y sin incluirla.
- ✓ Regresión logística entre la presencia de osteoporosis en cualquier localización o en el triángulo de Ward y las variables anteriores.

IV. RESULTADOS.

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

De los 81 hombres que hemos estudiado, como se muestra en las figuras 1 y 2, un 30,86 % eran cirróticos, fumaban un 58,02 % y llevaban consumiendo alcohol 30.2 años una cantidad media de 195 g /OH/ día. La edad media era de 48.58 (entre 23 y 80 años).

FIGURA 1: Proporción de los pacientes con cirrosis hepática.

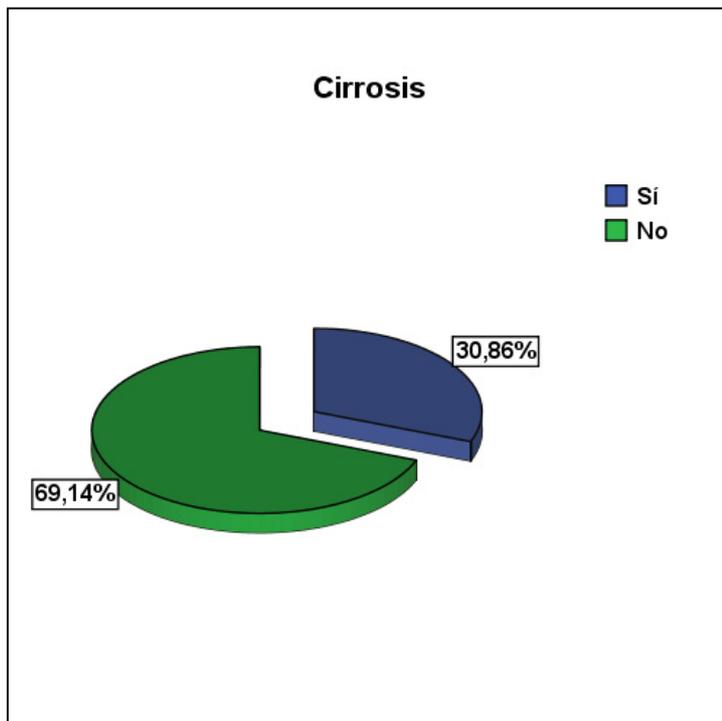
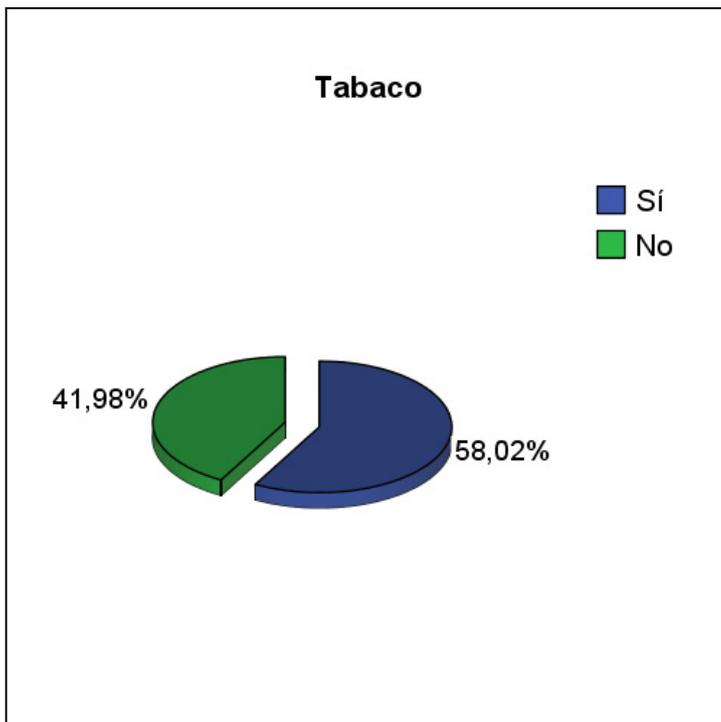
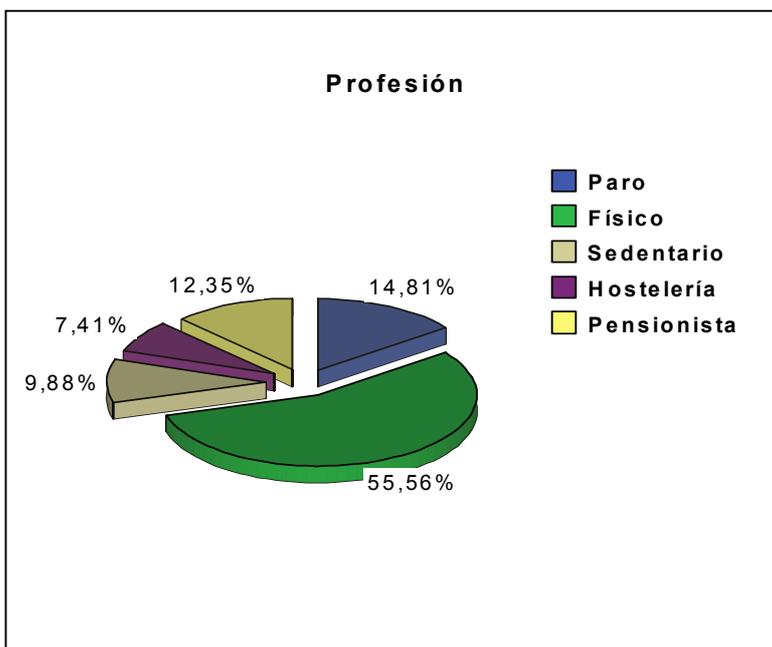


FIGURA 2: Proporción de tabaquismo entre los pacientes.



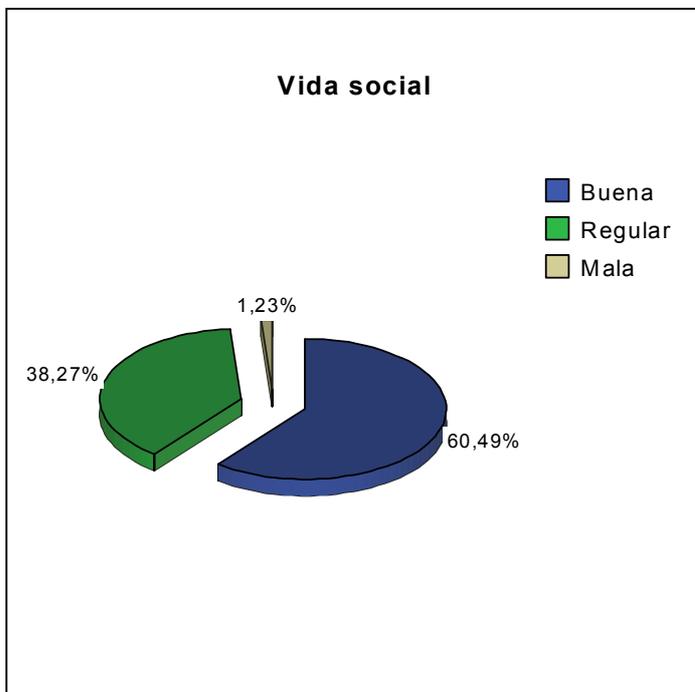
El trabajo más frecuente era el físico con un 55,56 % (45 pacientes) y después el paro con un 14,8 % (12 pacientes). Trabajaban en hostelería un 7,4% y tenían un puesto sedentario un 9.8%.

FIGURA 3: Actividad laboral de los pacientes.



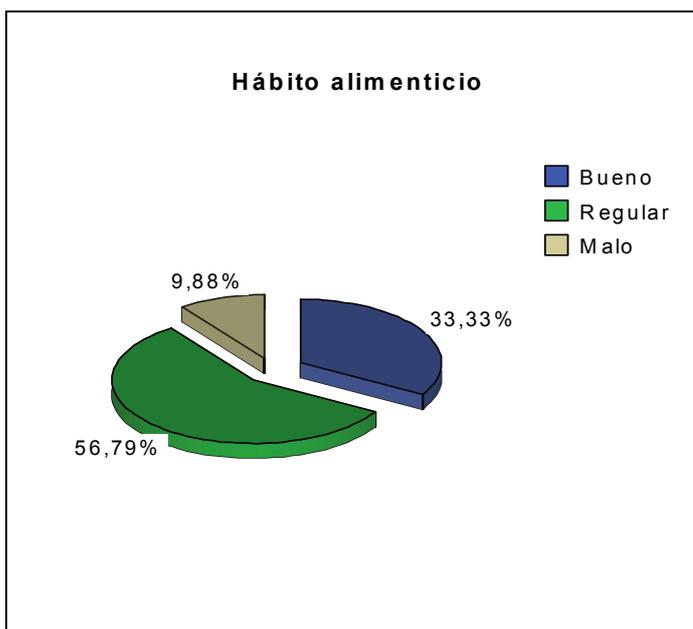
Sus relaciones sociales eran buenas en un 60.49%, regulares en un 38.27% y malas en un 1.23%, como se muestra en la siguiente figura.

FIGURA 4: Vida social de los pacientes.



Los hábitos alimenticios eran buenos en un 33,3 %, regulares en un 56,8 % y malos en un 9.88%, como se muestra en la siguiente figura.

FIGURA 5: Hábitos alimenticios de los pacientes.



Presentaban antecedentes de etilismo familiar en un 61,9%.

De entre las enfermedades recogidas durante su ingreso hubo:

- 70,2% síndrome de abstinencia alcohólica.
- 36,9 % hepatitis aguda alcohólica.
- 19% infecciones.
- 11,9 % pancreatitis aguda alcohólica.
- 17,9 % descompensación ascítica.

El IMC tenía una media de 24.95 ± 3.5 Kg/cm² con una mediana de 24.47 Kg/cm² y una moda de 25,60 Kg/cm². En cuanto a la valoración nutricional subjetiva la media era de $1,66 \pm 2.03$.

El pliegue tricípital, el perímetro braquial y la dinamometría tenían unas medias respectivas de 6.97 ± 4.23 mm, 28.03 ± 4.77 cm y 134 ± 78.7 lbs.

ESTADÍSTICA ANALÍTICA

1. ESTUDIO DE LA OSTEOPOROSIS Y LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA (BMD) EN PACIENTES Y CONTROLES.

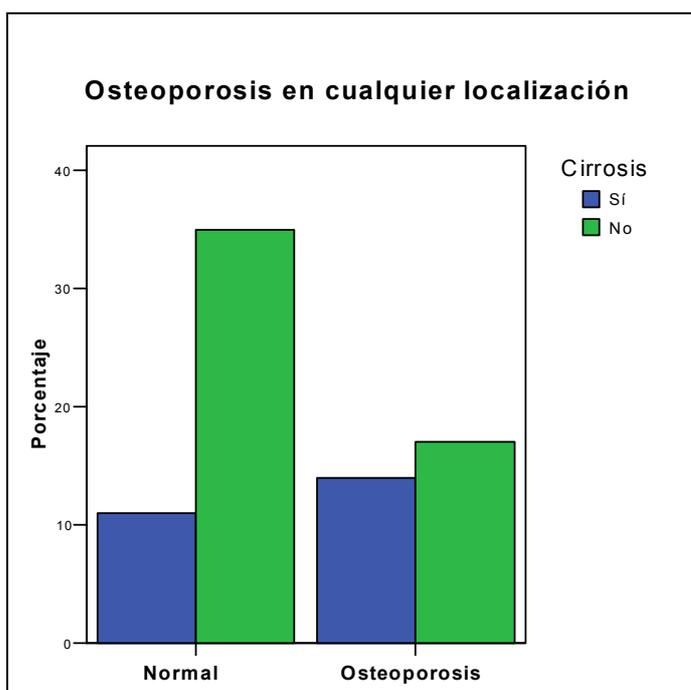
Como se muestra tanto en la tabla 1 a como en la figura 6, los pacientes cirróticos presentan más osteoporosis en cualquier localización analizada y, roza la significación estadística, $p= 0,08$.

TABLA 1 a: Número de pacientes con osteoporosis en alguna de las localizaciones.

Cualquier localización	Cirróticos	No cirróticos	Total
Normal	11	35	46
Osteoporosis	14	17	31
Total	25	52	77

Chi-cuadrado de Pearson 3.81, $p= 0,08$.

FIGURA 6: Porcentaje de pacientes con osteoporosis en cualquier localización.



Analizamos la presencia de osteoporosis en el triángulo de Ward entre cirróticos y no cirróticos. La pérdida de masa ósea es estadísticamente significativa en los pacientes alcohólicos que presentan cirrosis hepática, $p=0,009$.

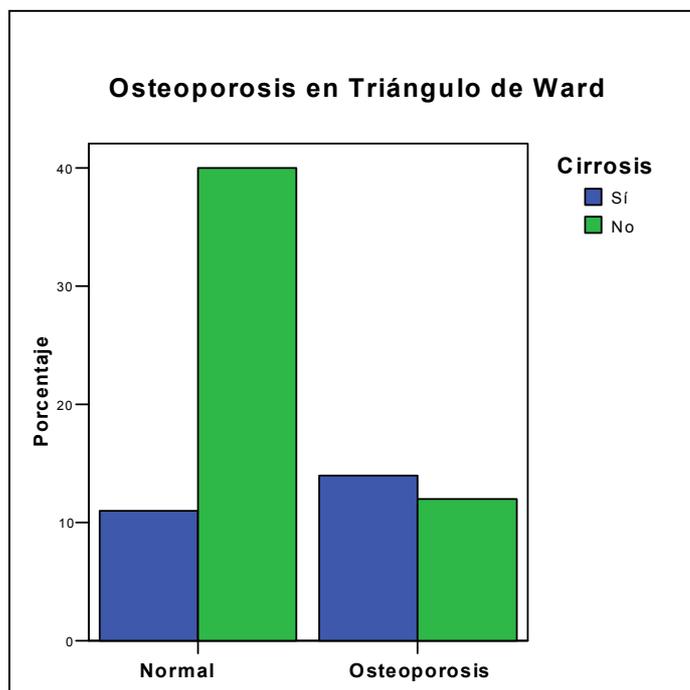
En la tabla 1 b se muestran los casos totales y en la figura 7 los porcentajes.

TABLA 1b: Pacientes con osteoporosis en el triángulo de Ward.

Triángulo de Ward	Cirróticos	No Cirróticos	Total
Normal	11	40	51
Osteoporosis	14	12	26
Total	25	52	77

Chi-cuadrado de Pearson 8.13, $p=0,009$.

FIGURA 7: Porcentaje de pacientes, cirróticos y no cirróticos, con osteoporosis en el triángulo de Ward.



Para valorar la contribución del tabaquismo a la osteoporosis de nuestros pacientes estudiamos por medio de la Chi-cuadrado en tablas de contingencia la presencia de osteopatía y tabaco.

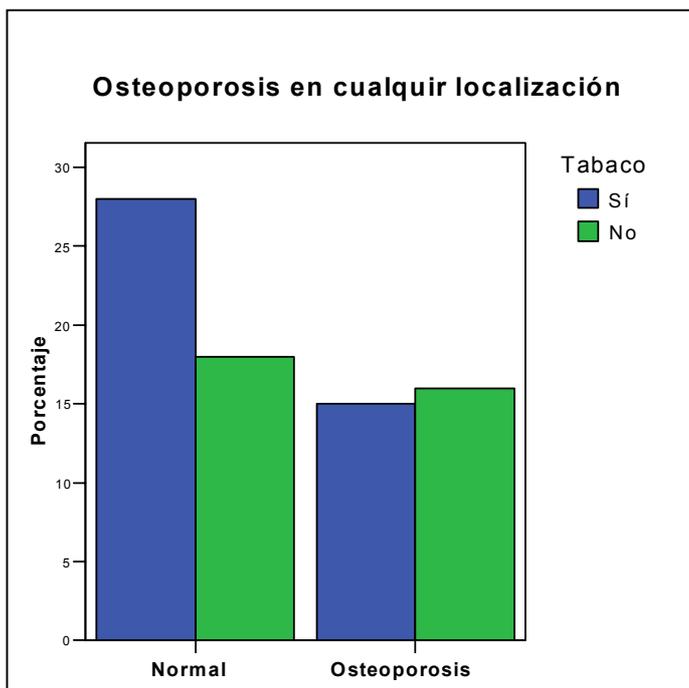
Como se puede observar en las tablas 2 a y en la figura 8, no hay significación entre el tabaquismo de los pacientes y la presencia de osteoporosis en cualquiera de las localizaciones analizadas.

TABLA 2 a: Número de casos con osteoporosis en cualquier localización.

Cualquier localización	Tabaco	No tabaco	Total
Normal	28	18	46
Osteoporosis	15	16	31
Total	43	34	77

Chi-cuadrado de Pearson 1.170, p= 0.39.

FIGURA 8: Porcentaje de osteoporosis en cualquier localización y tabaquismo.



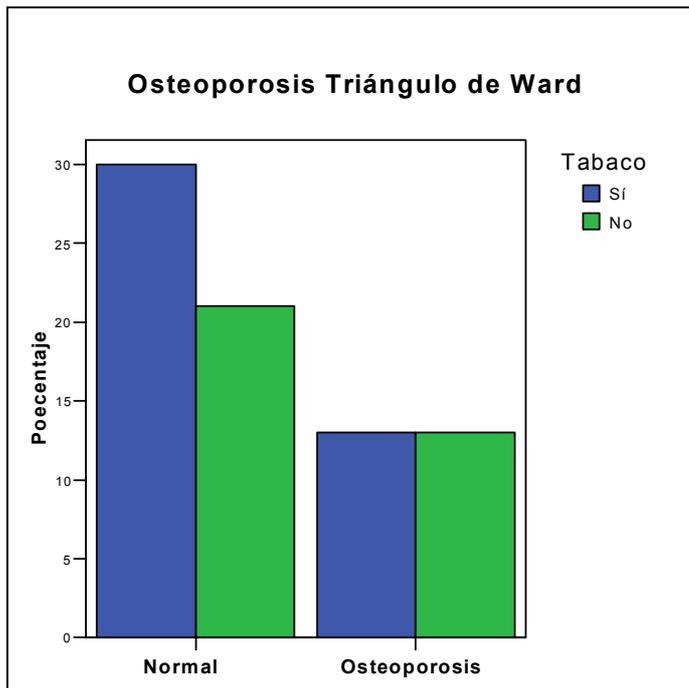
Como cabría esperar según los resultados previos, y como se muestra en la tabla 2c y en la figura 9, no hay diferencias cuando se analiza la existencia de osteoporosis en relación con el tabaquismo en el triángulo de Ward.

TABLA 2b: Número de casos y osteoporosis en el triángulo de Ward en relación con el tabaquismo.

Triángulo de Ward	Tabaco	No tabaco	Total
Normal	30	21	51
Osteoporosis	13	13	26
Total	43	34	77

Chi-cuadrado de Pearson 0.544, p= 0.62

FIGURA 9: Porcentaje de pacientes con osteoporosis en el triángulo de Ward en relación con el tabaquismo.



Para estudiar si la densidad mineral ósea de los pacientes, tanto cirróticos como no cirróticos, era significativamente diferente de la de los controles analizamos la muestra mediante una t de Student (comparando los pacientes) y un análisis de la varianza (comparando los tres grupos).

TABLA 3: Análisis de la BMD en pacientes y controles.

BMD	Cirróticos	No cirróticos	t y p	Valor medio controles	F y p*
Larm	0,76+/- 0,10	0,82+/- 0,06	2,68 p= 0,009	0,84+/- 0,15	3,09 p= 0,049
Rarm	0,77+/- 0,11	0,84+/- 0,06	2,57 p= 0,01	0,82+/- 0,06	5,36 p= 0,006
Lrib	0,57+/- 0,05	0,62+/- 0,07	2,44 p= 0,017	0,70+/- 0,06	27,41 p= 0,000
Rrib	0,58+/- 0,07	0,61+/- 0,07	1,49 p= 0,13	0,84+/- 0,96	22,27 p= 0,000
Thsp n	0,87+/- 0,14	0,92+/- 0,12	1,36 p= 0,177	0,95+/- 0,11	3,49 p= 0,34
Pelvis	1,02+/- 0,13	1,09+/- 0,17	1,94 p= 0,05	1,18+/- 0,13	9,05 p= 0,000
Lspin e	0,92+/- 0,14	1,00+/- 0,14	2,33 p= 0,02	1,02+/- 0,21	2,97 p= 0,05
Lleg	1,16+/- 0,13	1,24+/- 0,12	2,36 p= 0,02	1,35+/- 0,11	20,13 p= 0,000
Rleg	1,15+/- 0,15	1,24+/- 0,15	2,27 p= 0,02	1,35+/- 0,12	14,32 p= 0,000
Subto t	0,97+/- 0,15	1,00+/- 0,09	1,12 p= 0,26	1,07+/- 0,09	8,08 p= 0,001

*Análisis de la varianza (ANOVA) entre los tres grupos: cirróticos, no cirróticos y controles.

Como se observa en la tabla 3 los cirróticos presentaban menor densidad mineral ósea que los no cirróticos y la diferencia era estadísticamente significativa en ambos brazos, parrilla costal izquierda, pelvis, columna lumbar, piernas y la densidad total.

Las diferencias estadísticamente significativas entre cirróticos y controles fueron en brazos, piernas, columna torácica y lumbar, pelvis, parrilla costal derecha y la subtotal.

Al realizar el análisis entre pacientes y controles existe menor densidad mineral ósea y es estadísticamente significativo en piernas, pelvis, parrilla costal y la subtotal.

En las siguientes gráficas se muestran las diferencias entre estos tres grupos y las diferentes BMD analizadas.

FIGURA 10 a y b: BMD en los brazos, entre pacientes -cirróticos y no cirróticos- y controles.

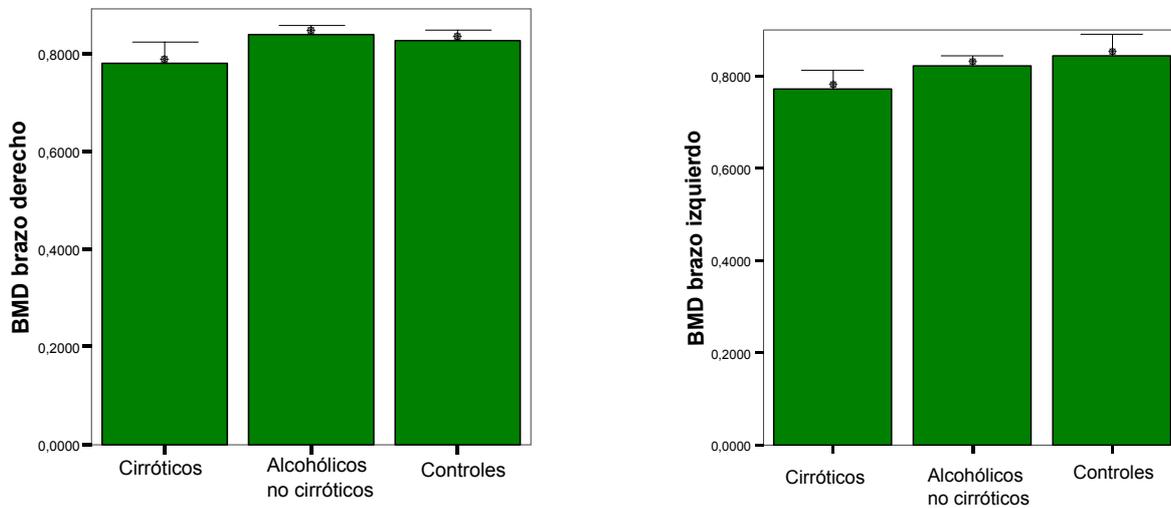


FIGURA 11 a y b: BMD en parrilla costal, entre pacientes -cirróticos y no cirróticos- y controles.

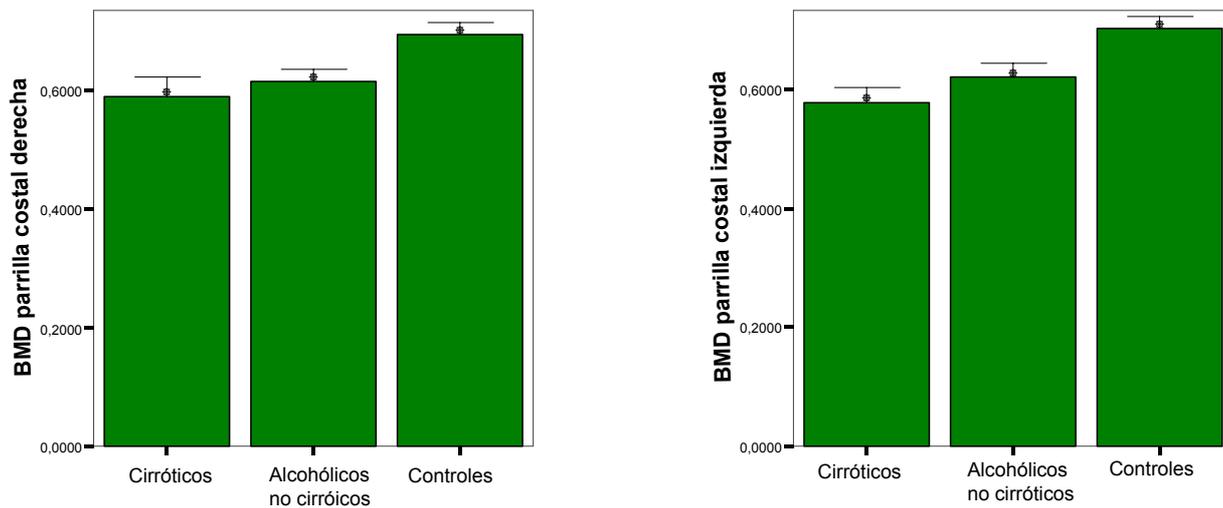


FIGURA 12 a y b: BMD en pelvis y columna lumbar, entre pacientes –cirróticos y no cirróticos- y controles.

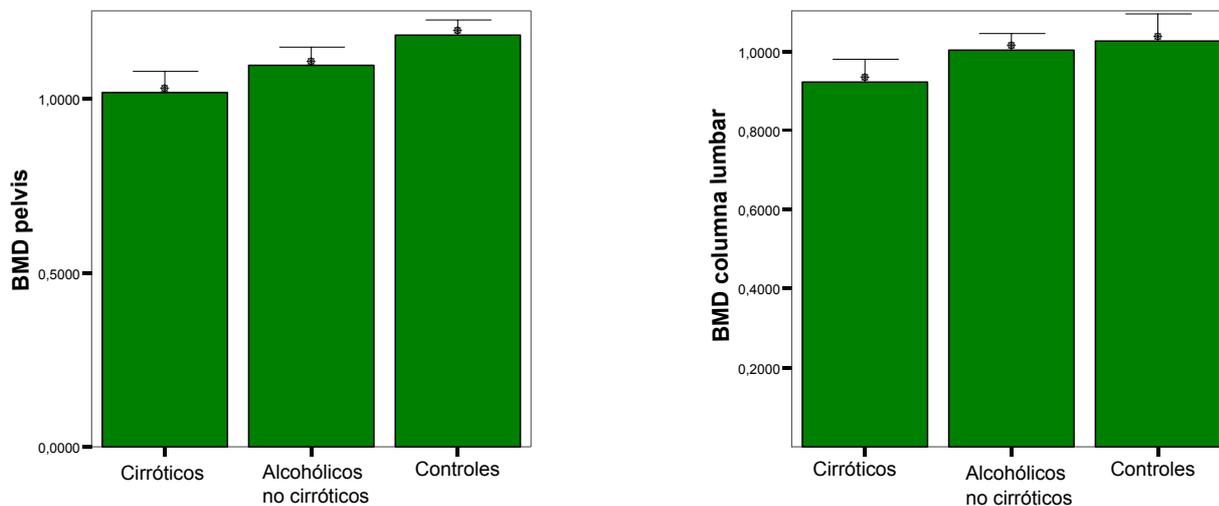


FIGURA 13 a y b: BMD en piernas, entre pacientes –cirróticos y no cirróticos- y controles.

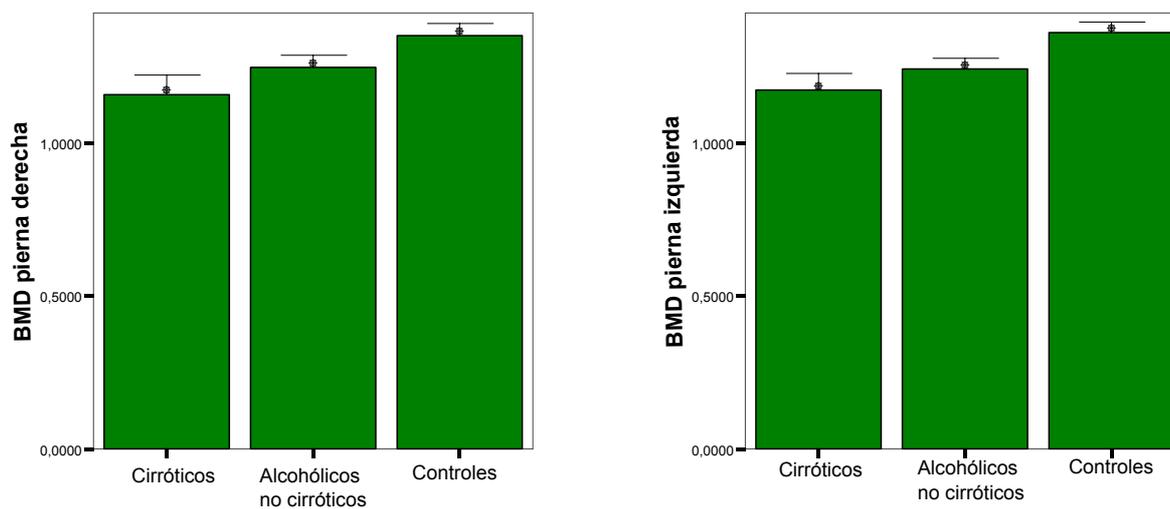
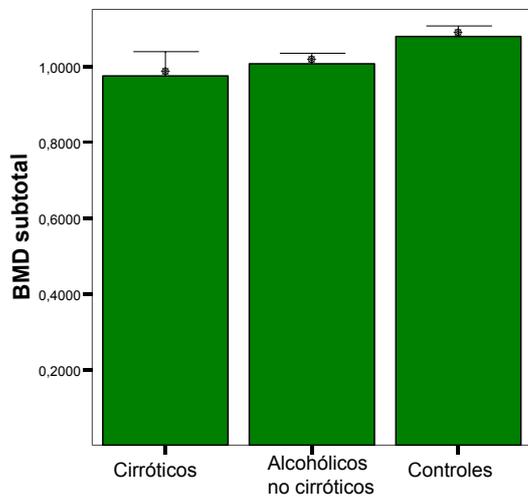


FIGURA 14: BMD subtotal, entre pacientes –cirróticos y no cirróticos- y controles.



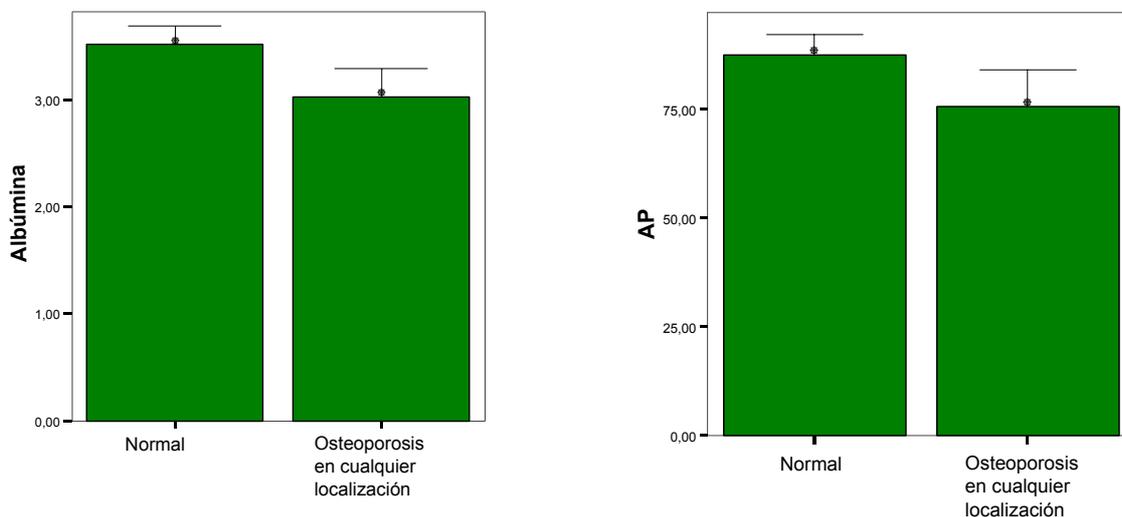
2. ESTUDIO DE LA OSTEOPOROSIS Y LA BMD CON LA FUNCIÓN HEPÁTICA.

La BMD guarda relación con la función hepática. Como se muestra en la tabla 4 a existen diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de osteoporosis en cualquier localización y la función hepática.

TABLA 4 a: Osteoporosis en cualquier localización y de función hepática.

Cualquier Local.	Normal	Osteoporosis	t y p
Albúmina	3,52+/- 0,55	3,03+/- 0,72	3,33 p= 0,00
A.Protombina	87,69+/- 15,81	75,71+/- 23,20	2,69 p= 0,00
Bilirrubina	2,10+/- 2,19	3,88+/- 5,51	1,98 p= 0,05
Pugh	8,54+/- 1,50	10,00+/- 1,61	2,29 p= 0,03

FIGURA 15 a y b: Niveles de albúmina y actividad de protombina (AP) y osteoporosis en cualquier localización.



Al analizar la presencia de osteoporosis en el triángulo de Ward en relación con la función hepática, como se aprecia en la tabla 4b, encontramos diferencias estadísticamente significativas con todos ellos.

TABLA 4b: Osteoporosis en el triángulo de Ward en relación con la función hepática.

Ward	Normal	Osteoporosis	t y p
Albúmina	3,55+/- 0,54	2,88+/- 0,68	4,67 p= 0,00
A.Protombina	87,88+/-16,04	73,04+/- 23,14	3,29 p= 0,00
Bilirrubina	2,00+/- 2,11	4,41+/- 5,87	2,63 p= 0,01
Pugh	8,54+/- 1,50	10,00+/- 1,61	2,29 p= 0,03

FIGURA 16 a y b: Niveles de albúmina y AP y osteoporosis en el triángulo de Ward.

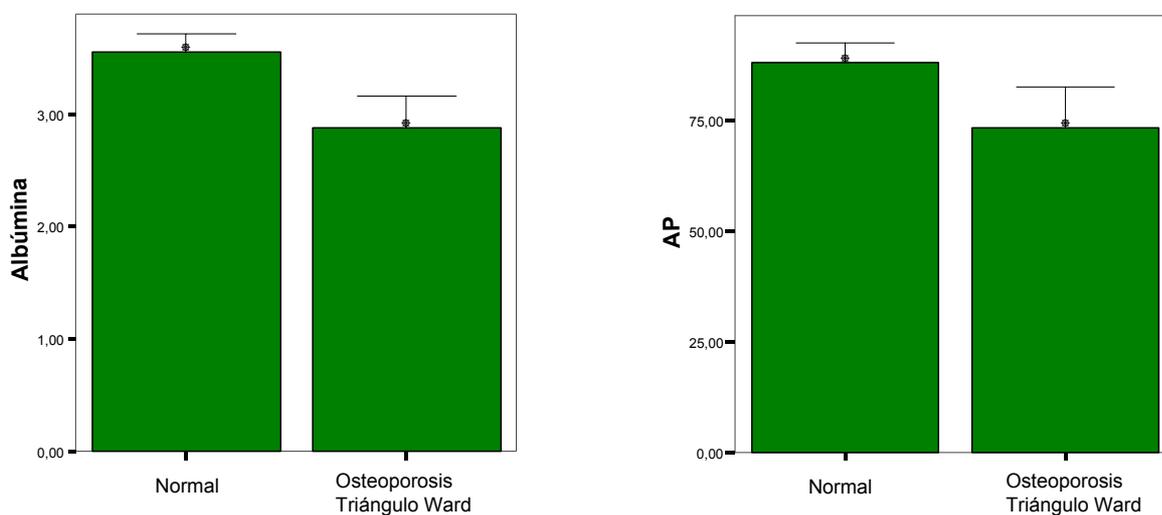
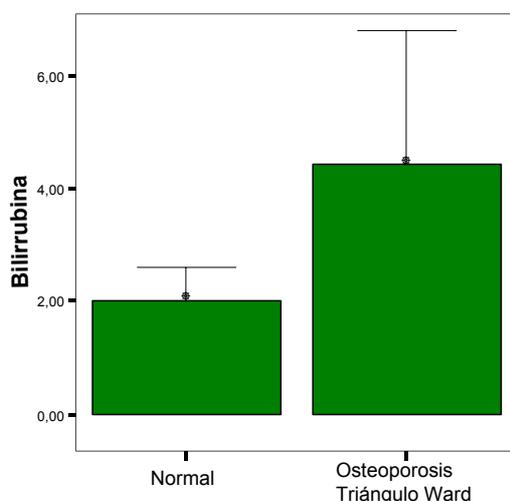


FIGURA 17: Niveles de bilirrubina y osteoporosis en el triángulo de Ward.



Analizamos la relación de los signos clínicos de función hepática (ascitis y encefalopatía) y la densidad mineral ósea (BMD). Como se muestra en la tabla 5 la presencia de ascitis se asocia con pérdida de masa ósea en todas las localizaciones a excepción de la columna torácica y parrilla costal derecha. En cambio para la encefalopatía no hay significación estadística, posiblemente porque el número de casos con encefalopatía era escaso (n= 14).

TABLA 5: Signos de función hepática y BMD.

	Ascitis	t y p	Encefalopatía	t y p
Larimbmd	0,74+/- 0,11	3.34 p=0,00	0,75+/- 0,12	0,87 p= 0,39
Rarimbmd	0,76+/- 0,11	3.12 p= 0,00	0,74+/-0,12	1,91 p= 0,06
Lribbmd	0,56+/- 0,06	2,25 p=0,02	0,56+/- 0,05	1,90 p= 0,06
Rribbmd	0,57+/- 0,08	1,90 p= 0,06	0,58+/- 0,09	0,62 p= 0,54
Thspinebmd	0,87+/-0,17	0,79 p= 0,43	0,87+/- 0,11	0,10 p= 0,92
Lspinebmd	0,90+/- 0,18	2,05 p= 0,04	0,89+/- 0,15	0,94 p= 0,35
Pelvisbmd	0,97+/- 0,13	2,53 p= 0,01	1,00+/- 0,16	0,15 p= 0,88
Llegbmd	1,15+/- 0,14	2,23 p= 0,02	1,13+/- 0,14	1,61 p= 0,11
Rlegbmd	1,13+/- 0,16	2,18 p= 0,03	1,10+/- 0,16	1,62 p= 0,11
Totalbmd	1,03+/- 0,10	2,54 p= 0,01	1,03+/- 0,10	0,93 p= 0,36
Subtotalbmd	0,92+/- 0,12	2,67 p= 0,00	0,96+/- 0,19	0,10 p= 0,91

En las siguientes gráficas se muestran las diferencias en la BMD en las diferentes localizaciones estudiadas y la presencia de ascitis.

FIGURA 18 a y b: Presencia de ascitis y BMD en brazo derecho y parrilla costal izquierda.

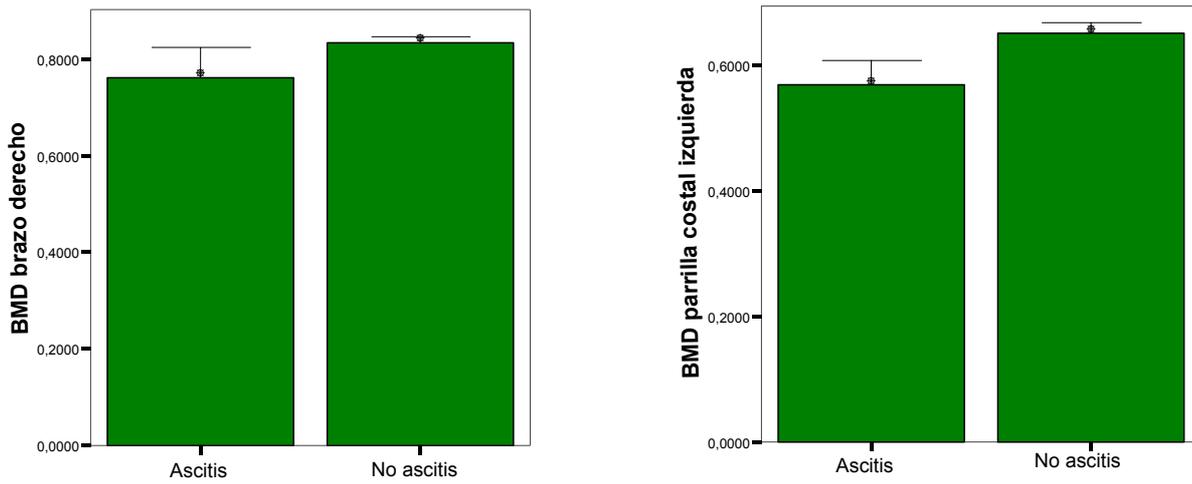
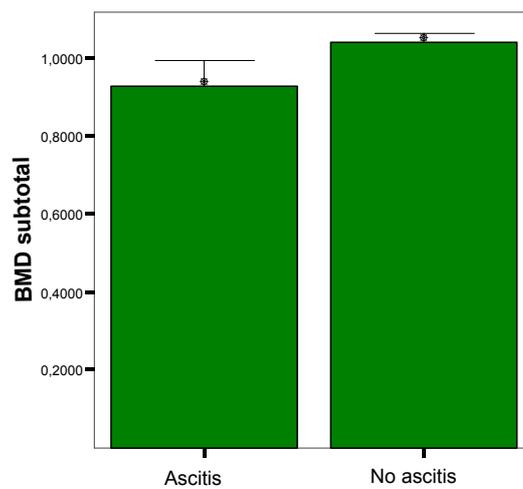


FIGURA 19: Presencia de ascitis y BMD subtotal.



Al estudiar la relación entre la presencia de ascitis y la osteoporosis en cualquier localización, como se refleja en la tabla 6 a, encontramos que la asociación no era estadísticamente significativa.

TABLA 6 a: Número de casos de pacientes con ascitis y osteoporosis en cualquier localización.

Cualquier localización	Ascitis	No ascitis	Total
Normal	6	40	46
Osteopenia/osteoporosis	9	22	31
Total	15	62	77

Chi-cuadrado de Pearson 3,01, $p = 0,14$.

Tampoco encontramos asociación con la encefalopatía como se muestra en la siguiente tabla.

TABLA 6 b: Número de casos de pacientes con encefalopatía y osteoporosis en cualquier localización.

Cualquier localización	Encefalopatía	No encefalopat.	Total
Normal	5	6	11
Osteopenia/osteoporosis	9	5	14
Total	14	11	25

Chi-cuadrado de Pearson 0,88, $p = 0,73$.

Sí hay asociación significativa entre la ascitis y la presencia de osteoporosis en el triángulo de Ward, como se expresa en la tabla 6c.

TABLA 6c: Número de casos con ascitis y osteoporosis en el triángulo de Ward.

Ward	Ascitis	No ascitis	Total
Normal	6	45	51
Osteoporosis	9	17	26
Total	15	62	77

Chi-cuadrado de Pearson 5,73, p= 0,03.

En cambio, no encontramos asociación significativa entre la presencia de encefalopatía y osteoporosis en el triángulo de Ward como se refleja en la siguiente tabla.

TABLA 6d: Número de casos de encefalopatía y osteoporosis en el triángulo de Ward.

Ward	Encefalopatía	No encefalopatía	Total
Normal	5	6	11
Osteoporosis	9	5	14
Total	14	11	25

Chi-cuadrado de Pearson 0,88, p= 0,44.

En las tablas siguientes (7 a, b y c) se muestra el estudio de la correlación de Pearson entre el BMD y la función hepática. Destaca:

- ✓ Correlación directa altamente significativa entre albúmina, AP y la BMD en brazos, pelvis, piernas y densidad total.
- ✓ Correlación positiva entre la albúmina y la BMD en parrilla costal.
- ✓ Correlación positiva muy significativa entre la AP y la BMD en columna lumbar.
- ✓ Correlación inversa débil entre bilirrubina y la BMD en brazo derecho.

Todos estos resultados confirman la relación entre osteopenia v función hepática como se muestra en las siguientes figuras.

TABLA 7 a: Correlaciones entre función hepática y la BMD.

	Larmbmd	Rarmbmd	Rribbmd	Lribbmd
Albúmina	0,34**; 0,00	0,40**; 0,00	0,25*; 0,02	0,299**; 0,00
AP	0,30**; 0,00	0,39**; 0,00	0,18; 0,11	0,22; 0,05
Bilirrubina	-0,17; 0,14	-0,239*; 0,03	-0,17; 0,1	-0,06; 0,60
Pugh	-0,34; 0,10	-0,39; 0,05	-0,24; 0,24	-0,16; 0,44

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

TABLA 7 b: Correlaciones entre la función hepática y la BMD.

	Thspine	Lspine	Pelvis
Albúmina	0,21; 0,05	0,21; 0,05	0,25**; 0,02
AP	0,19; 0,09	0,31**; 0,00	0,24**; 0,02
Bilirrubina	-0,18; 0,34	-0,13; 0,24	-0,18; 0,11
Pugh	-0,14; 0,50	-0,21; 0,30	-0,38; 0,06

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

TABLA 7c: Correlaciones entre la función hepática y la BMD.

	Llegbmd	Rlegbmd	Totalbmd
Albúmina	0,29**; 0,01	0,22**; 0,04	0,30**; 0,00
AP	0,27*; 0,17	0,30**; 0,00	0,30**; 0,00
Bilirrubina	-0,16; 0,15	-0,12; 0,27	-0,16; 0,15
Pugh	-,028; 0,17	-0,23; 0,25	-0,30; 0,13

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

FIGURA 20 a y b: Correlación albúmina con BMD en brazos.

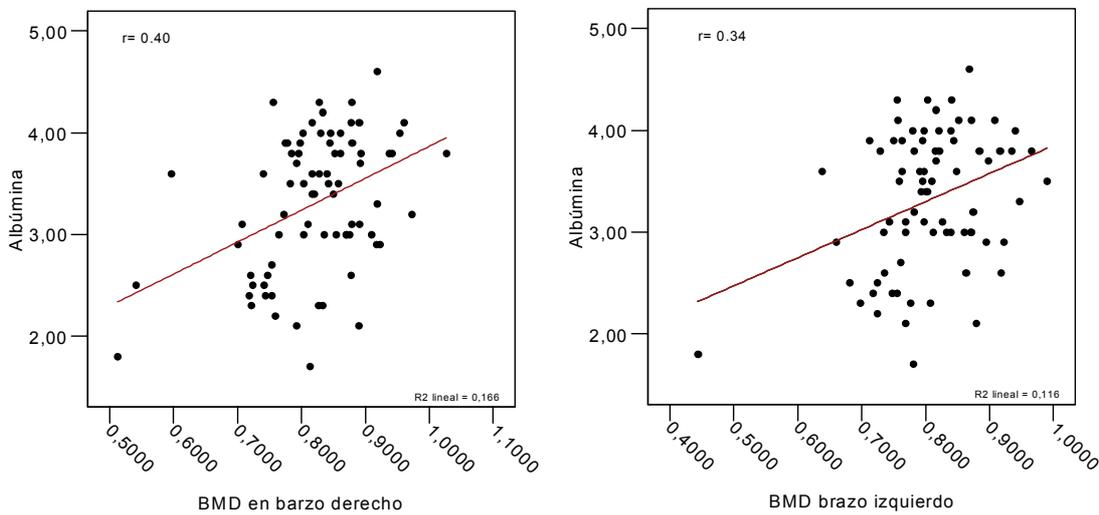


FIGURA 21: Correlación albúmina BMD parrilla costal izquierda.

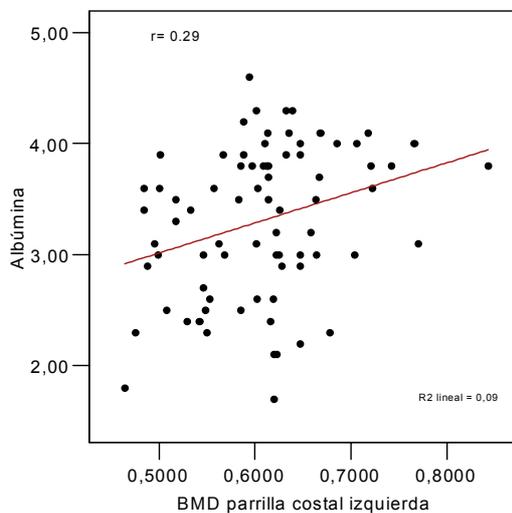


FIGURA 22 a y b: correlación entre albúmina y BMD en piernas.

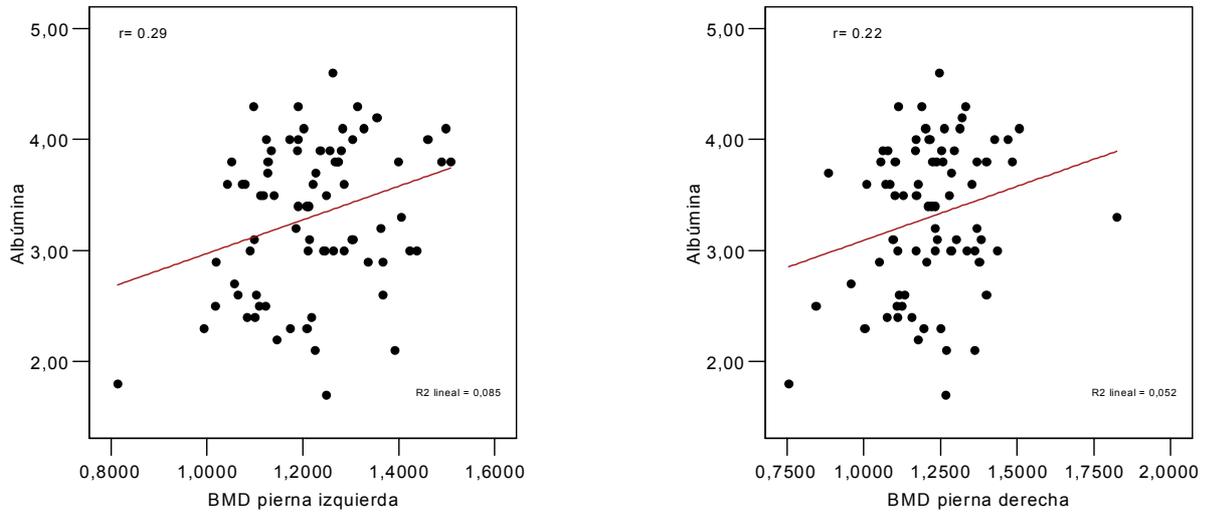


FIGURA 23 a y b: Correlación entre albúmina y BMD en pelvis y total.

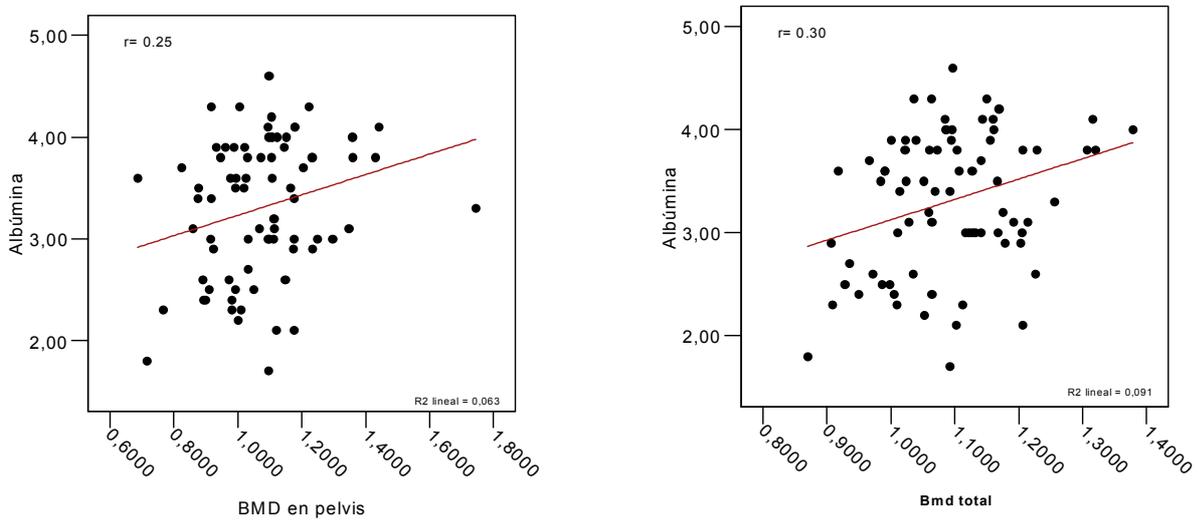


FIGURA 24 a y b: Correlación entre la AP y el BMD en brazos.

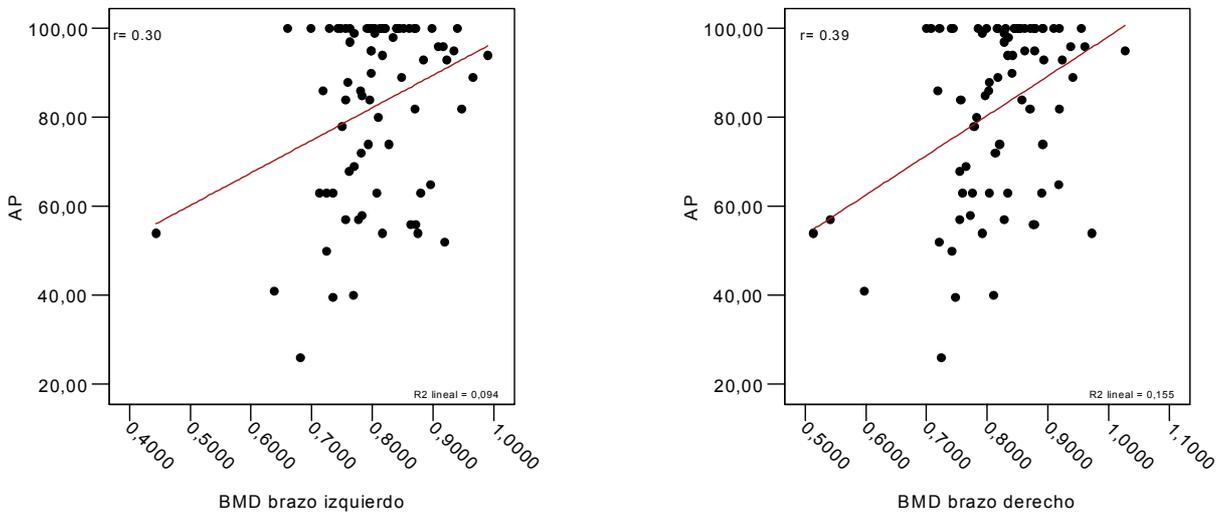


FIGURA 25 a y b: Correlación entre AP y la BMD en columna lumbar y pelvis.

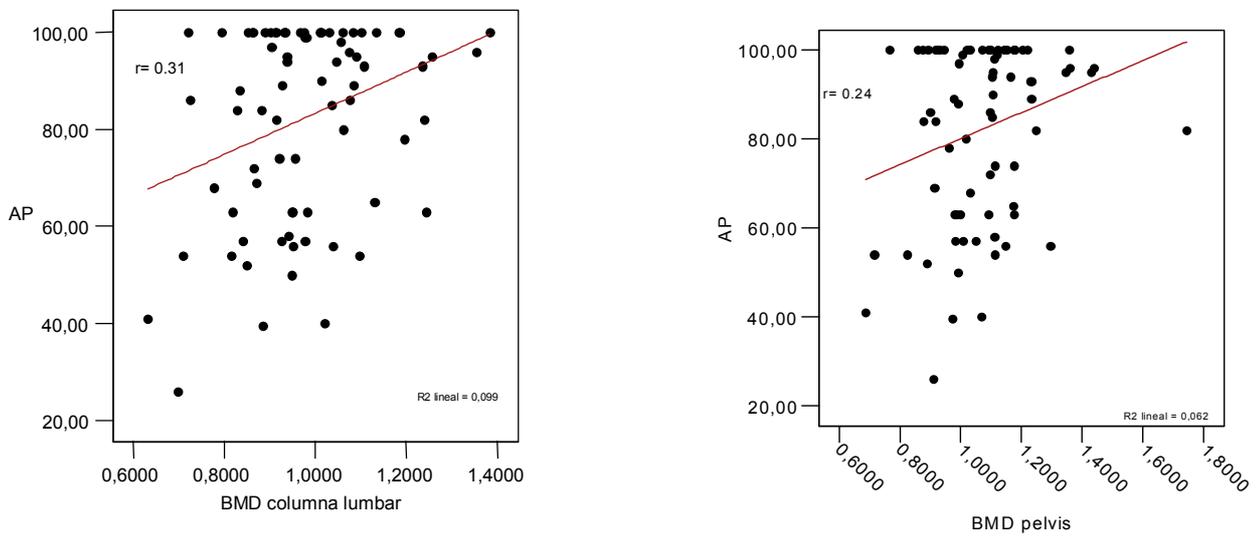


FIGURA 26 a y b: Correlaciones entre AP y la BMD en piernas.

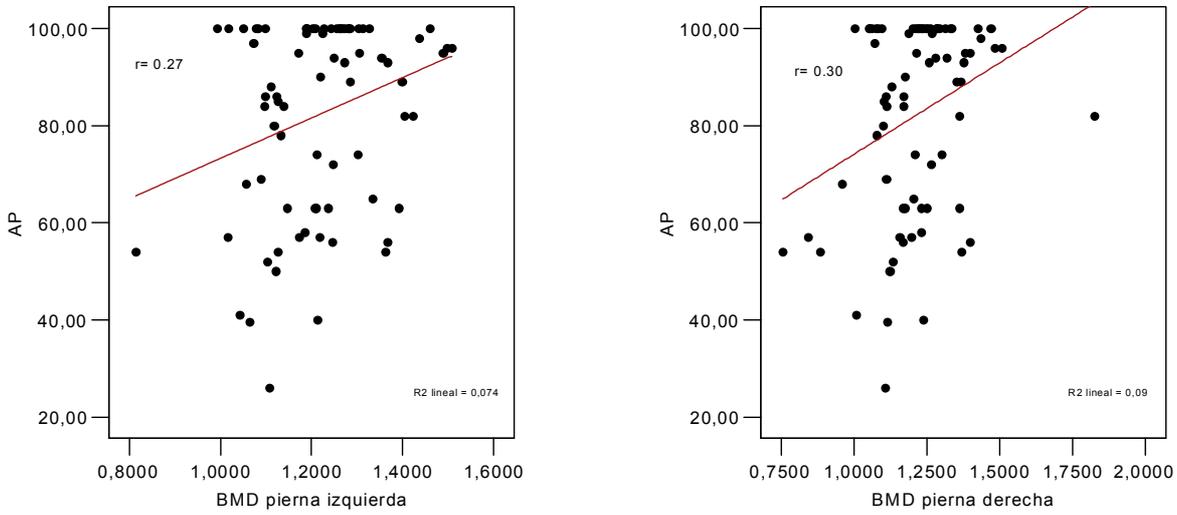


FIGURA 27: Correlación entre AP y la BMD total.

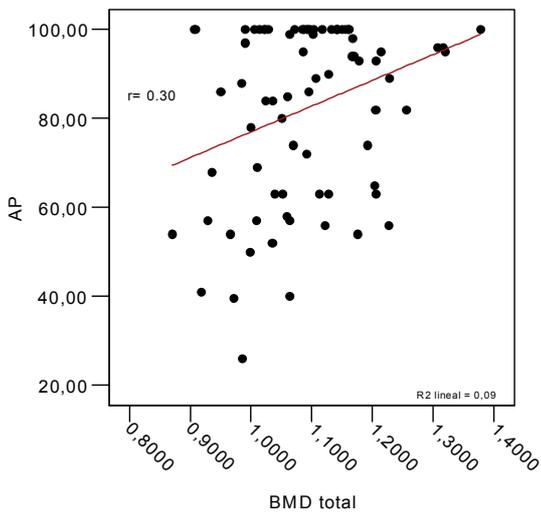
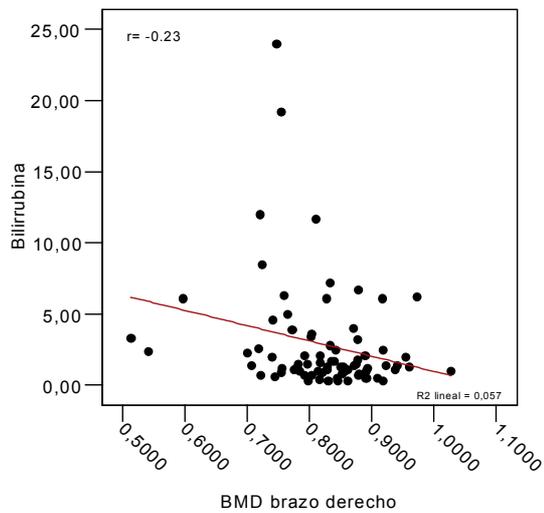


FIGURA 28: Correlación entre bilirrubina y la BMD en brazo derecho.



Por lo tanto, hasta ahora, podemos concluir que en el alcoholismo existe osteopenia, más intensa en los cirróticos que en los no cirróticos, y en relación con el deterioro de la función hepática.

3. ESTUDIO DE LA OSTEOPOROSIS Y LA BMD CON LOS VALORES DE INFLAMACIÓN HEPÁTICA.

En el estudio de correlación de los parámetros de inflamación hepática con la BMD sólo existe una correlación significativa y positiva entre la densidad mineral ósea subtotal y la GPT, como se muestra en la figura 29.

TABLA 8 a: Correlaciones entre valores de inflamación hepática y la BMD.

	Larmbmd	Rarmbmd	Lribbmd	Rribbmd
GOT	0,09; 0,41	0,07; 0,54	0,08; 0,44	0,06; 0,56
GPT	0.19; 0.08	-0.12;0.27	0.04;0.67	0.22;0.05
FA	-0,11; 0,30	-0,13; 0,24	0,12; 0,28	-0,01; 0,92

**La correlación es significativa al nivel 0,01(bilateral).

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

TABLA 8b: Correlaciones entre valores de inflamación hepática y la BMD.

	Llegbmd	Rlegbmd	Thspinbmd	Lspinbmd
GOT	0,08; 0,47	0,04; 0,70	0,11; 0,33	0,21; 0,06
GPT	0,01; 0,89	-0,13; 0,25	0,10; 0,38	0,08; 0,46
FA	-0,17; 0,12	-0,06; 0,57	-0,12; 0,29	-0,07; 0,53

**La correlación es significativa al nivel 0,01(bilateral).

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

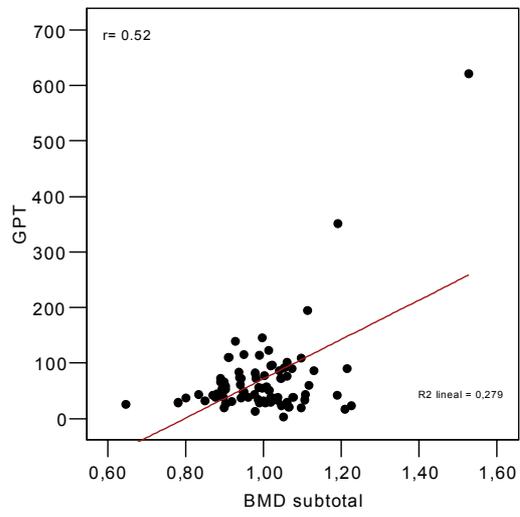
TABLA 8c: Correlaciones entre valores de inflamación hepática y la BMD.

	Pelvisbmd	Subtotalbmd	Totalbmd
GOT	0,08; 0,49	0,11; 0,31	0,04; 0,67
GPT	0,12; 0,29	0,52**; 0,00	-0,00; 0,98
FA	-0,05; 0,63	-0,05; 0,63	-0,12; 0,28

**La correlación es significativa al nivel 0,01(bilateral).

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

FIGURA 29: Correlación entre GPT y BMD subtotal.



4. ESTUDIO DE LA OSTEOPOROSIS Y LA BMD CON LAS VARIABLES DE ALCOHOLISMO.

Analizamos la osteoporosis y variables del alcoholismo (gramos de alcohol y el tiempo de consumo) como se muestra en las siguientes tablas (9 a y b). No se encontró asociación estadísticamente significativa, pero sí encontramos una correlación altamente significativa entre el VCM y la BMD en brazos, piernas, columna torácica, pelvis, subtotal y total (tabla 10 a, b y c; figuras 30-32). Así como una correlación directa entre el tiempo de consumo y la BMD en parrilla costal.

TABLA 9 a: Relación entre el tiempo de consumo y los gramos con la osteoporosis en cualquier localización.

Cualquier local.	Normal	Osteoporosis	t y p
T. Consumo	28,93+/- 10,75	31,70+/- 8,74	1,19 p= 0,23
Gramos	188,95+/- 61,96	209,16+/- 76,49	1,27 p= 0,20

TABLA 9b: Relación entre el tiempo de consumo y los gramos con la osteoporosis en el triángulo de Ward.

Ward	Normal	Osteoporosis	t y p
T. Consumo	28,70+/- 10,41	32,69+/- 8,83	1,66 p= 0,09
Gramos	189,45+/- 60,70	212,07+/- 80,70	1,38 p= 0,17

TABLA 10 a: Correlaciones entre la BMD y las variables de alcoholismo.

	Larmbmd	Rarmbmd	Lspinebmd	Pelvisbmd
Gramos	0,12; 0,91	-0,08; 0,45	-0,10; 0,36	0,01; 0,92
T.Consumo	-0,08;0,47	-0,13;0,26	-0,06; 0,58	-0,05;0,62
GOT/GPT	-0,01; 0,89	0,04; 0,70	0,04; 0,73	0,01; 0,90
GGT	0,00; 0,95	0,07; 0,52	0,14; 0,19	0,16; 0,14
VCM	-0,27*; 0,01	-0,33*; 0,00	-0,10; 0,34	-0,41**; 0,00

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

TABLA 10b: Correlaciones entre la BMD y las variables de alcoholismo.

	Llegbmd	Rlegbmd	Lribbmd	Rribbmd
Gramos	-0,14; 0,21	0,09; 0,39	-0,08; 0,44	0,03; 0,76
T.Consumo	-0,13; 0,25	-0,12; 0,29	-0,37**;0,00	-0,27*; 0,01
GOT/GPT	0,01; 0,90	0,06; 0,59	-0,14; 0,20	-0,13; 0,22
GGT	0,02; 0,84	-0,00; 0,94	0,21; 0,05	0,04; 0,67
VCM	-0,38**; 0,00	-0,38**; 0,00	-0,04; 0,72	-0,20; 0,07

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

TABLA 10c: Correlaciones entre la BMD y las variables de alcoholismo.

	Thspine	Subtotal	Total
Gramos	-0,18; 0,11	0,56; 0,62	0,10; 0,34
T.Consumo	0,07; 0,50	-0,16; 0,15	-0,11; 0,33
GOT/GPT	0,13; 0,91	-0,05; 0,61	0,03; 0,73
GGT	0,15; 0,18	0,09; 0,40	0,07; 0,50
VCM	-0,28*; 0,01	-0,34**; 0,00	-0,33**; 0,00

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

FIGURA 30 a y b: Correlación entre el VCM y la BMD en brazo derecho y en pelvis.

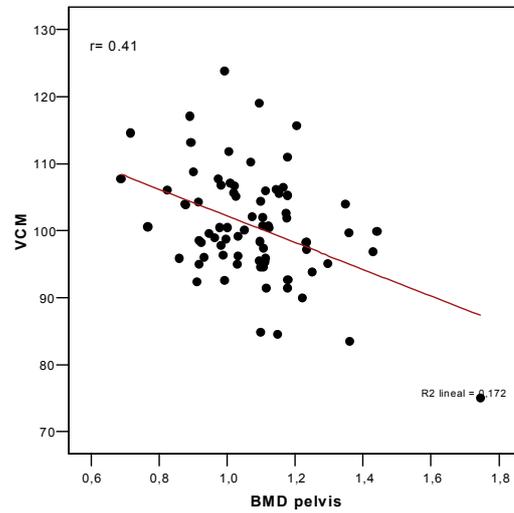
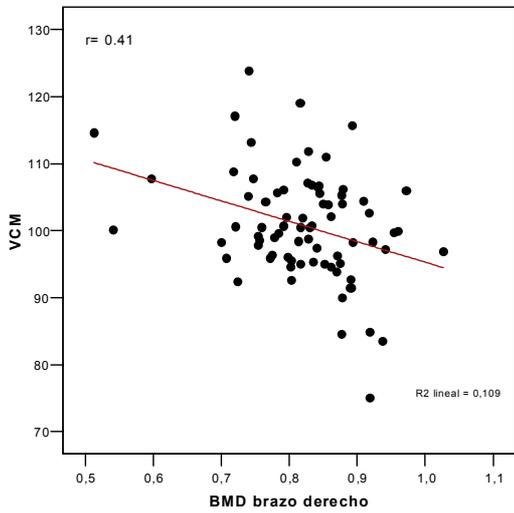


FIGURA 31 a y b: Correlación entre el VCM y la BMD en piernas.

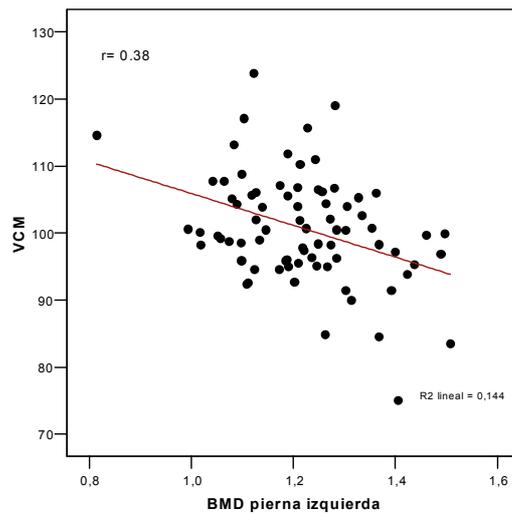
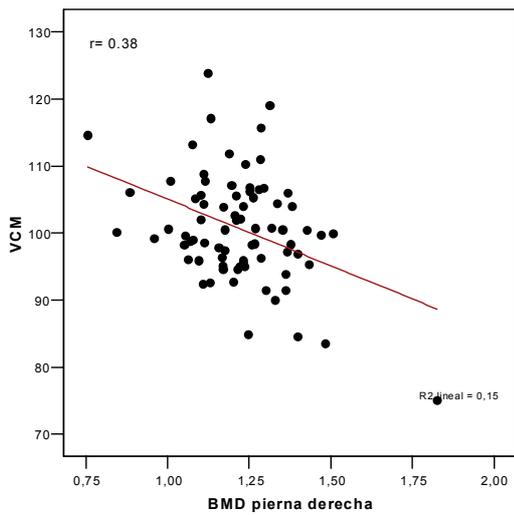
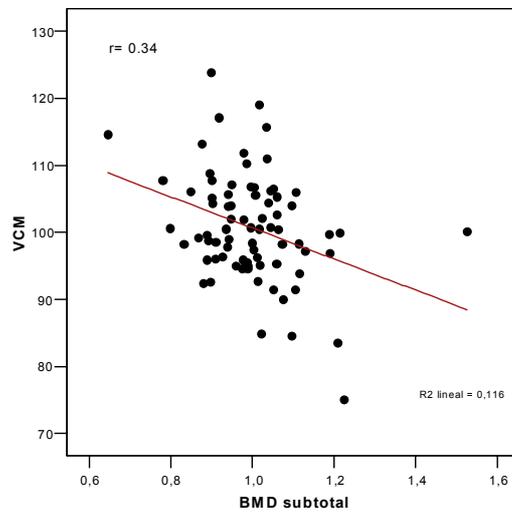
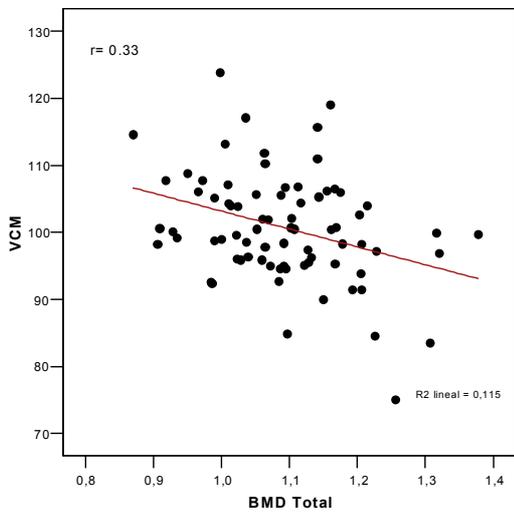


FIGURA 32 a y b: Correlación entre el VCM y la BMD subtotal y total.



5. ESTUDIO DE LA OSTEOPOROSIS Y LA BMD CON EL ESTADO NUTRICIONAL.

El estado nutricional lo valoramos mediante antropometría, densitometría y variables bioquímicas y estudiamos su asociación con la osteoporosis. Como se expresa en las siguientes tablas (11 a y b) existe diferencias estadísticamente significativas en lo que respecta a la VNS y la prealbúmina.

TABLA 11 a: Relación entre los valores nutricionales analizados y la presencia de osteoporosis en cualquier localización.

Cualquier local.	Normal	Osteoporosis	t y p
Tricipital	7,69+/- 4,74	6,03+/- 3,45	1,67 p= 0,09
P.Braquial	34,06+/- 40,30	27,90+/- 5,76	0,84 p= 0,40
Dinamómetro	146,13+/- 82,10	115,66+/- 70,49	1,65 p= 0,10
M.Magra	50905.28+/-6065.38	49987.39+/-8342.18	0.54 p= 0.58
M.Grasa	25.43+/-6.32	24.15+/-8.99	0.71 p= 0.47
IMC	25.60+/-2.84	24.37+/-4.48	1.46 p= 0.14
VNS	1.13+/-1.7	2.29+/-2.92	1.98 p= 0.05
Prealbúmina	22.22+/-9.88	15.26+/-10.58	2.52 p= 0.01

TABLA 11b: Relación entre los valores nutricionales analizados y la presencia de osteoporosis en el triángulo de Ward.

Triángulo Ward	Normal	Osteoporosis	t y p
Tricipital	7,50+/- 4,56	6,07+/- 3,71	1,38 p= 0,17
P.Braquial	33,45+/- 38,28	27,92+/- 6,27	0,72 p= 0,46
Dinamómetro	142,44+/- 81,20	116,80+/- 71,63	1,33 p= 0,18
M.Magra	51173.88+/-6104.57	49247.78+/-8558.93	1.10 p= 0.27
M.Grasa	25.02+/-6.57	24.73+/-9.18	0.15 p=0.87
IMC	25.55+/-2.76	24.22+/-4.84	1.27 p= 0.21
VNS	1.01+/-1.66	2.73+/-3.00	2.70 p= 0.01
Prealbúmina	2.46+/-10.07	13.21+/-9.1	3.31 p= 0.00

Realizamos el estudio de correlación entre el estado nutricional y la BMD (tablas 12 a, b y c) y comprobamos (figuras 33-55):

TABLA 12 a: Correlaciones entre los valores nutricionales y la BMD.

	Larmbmd	Rarmbmd	Thspine	Lspine
IMC	0,19*; 0,03	0,26**; 0,00	0,35**; 0,00	0,24**; 0,00
VNS	-0,29**; 0,00	-0,33**; 0,00	-0,18*; 0,04	-0,16; 0,08
Dinamómetro	0,29*; 0,01	0,33**; 0,00	0,02; 0,84	0,16; 0,16
Prealbúmina	0,30*; 0,02	0,42**; 0,00	0,14; 0,27	0,16; 0,2
M.Magra	0,41**; 0,00	0,44**; 0,00	0,38**; 0,00	0,34**; 0,00
M.Grasa	0,10; 0,35	-0,01; 0,90	0,24*; 0,03	0,17; 0,13
Tricipital	0,36**; 0,00	0,37**; 0,00	0,28*; 0,01	0,40**; 0,00
P.Braquial	0,00; 0,94	0,04; 0,67	0,17; 0,12	0,16; 0,14

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

TABLA 12b: Correlaciones entre los valores nutricionales y la BMD.

	Lribbmd	Rribbmd	Rlegbmd	Llegbmd
IMC	0,31**; 0,00	0,35**; 0,00	0,26**; 0,00	0,32**; 0,00
VNS	-0,45; 0,00	-0,45**; 0,00	-0,37**; 0,00	-0,43**; 0,00
Dinamómetro	0,32**; 0,00	0,18; 0,12	0,20; 0,07	0,25*; 0,27
Prealbúmina	0,21; 0,11	0,20; 0,12	0,23; 0,07	0,30*; 0,20
M.Magra T	0,25**; 0,27	0,30**; 0,00	0,43**; 0,00	0,45**; 0,00
M.Grasa	0,27*; 0,01	0,25*; 0,02	-0,06; 0,58	-0,00; 0,98
Tricipital	0,40**; 0,00	0,24*; 0,03	0,31**; 0,00	0,35**; 0,00
P.Braquial	0,28*; 0,01	0,26*; 0,02	0,00; 0,96	0,76; 0,51

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

TABLA 12c: Correlaciones entre los valores nutricionales y la BMD.

	Pelvisbmd	Subtotalbmd	Totalbmd
IMC	0,22*; 0,01	0,25**; 0,00	0,26*; 0,02
VNS	-0,39**; 0,00	-0,42**; 0,00	-0,27*; 0,01
Dinamómetro	0,18; 0,10	0,19; 0,09	0,22; 0,06
Prealbúmina	0,27*; 0,03	0,19; 0,14	0,29*; 0,20
M.Magra	0,39**; 0,00	0,35**; 0,00	0,40**; 0,00
M.Grasa	0,05; 0,66	0,03; 0,77	-0,00; 0,99
Tricipital	0,31**; 0,00	0,26*; 0,02	0,43**; 0,00
P.Braquial	0,10; 0,37	0,03; 0,77	0,07; 0,50

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

Destaca una correlación positiva entre el índice de masa corporal (IMC) y BMD en cualquiera de las localizaciones estudiadas, siendo esta correlación altamente significativa en el brazo derecho, columna toracolumbar, parrilla costal y piernas como se muestra en las siguientes figuras.

FIGURA 33 a y b: Correlación entre IMC y la BMD en brazos.

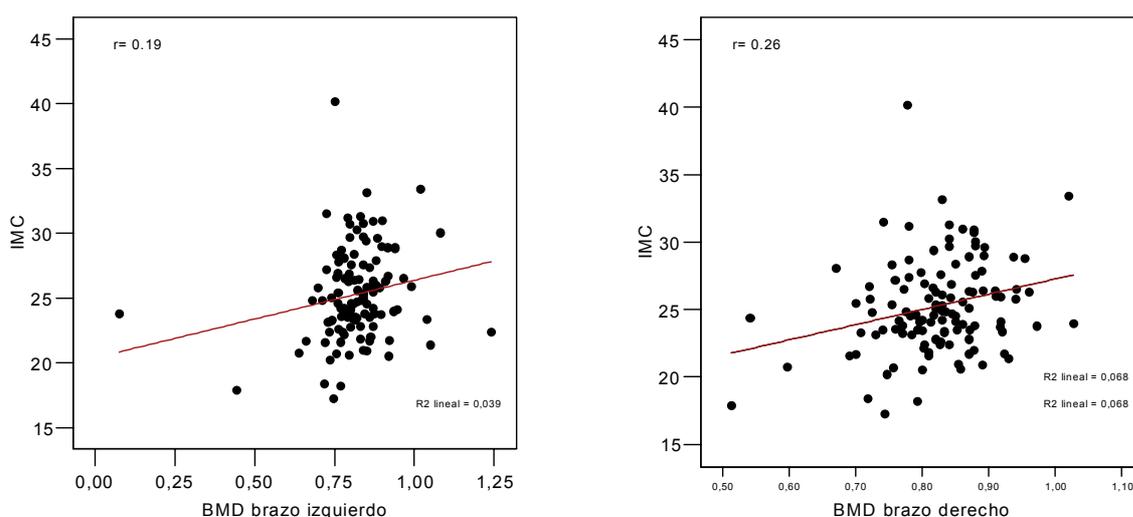


FIGURA 34 a y b: Correlación entre IMC y la BMD en columna torácica y lumbar.

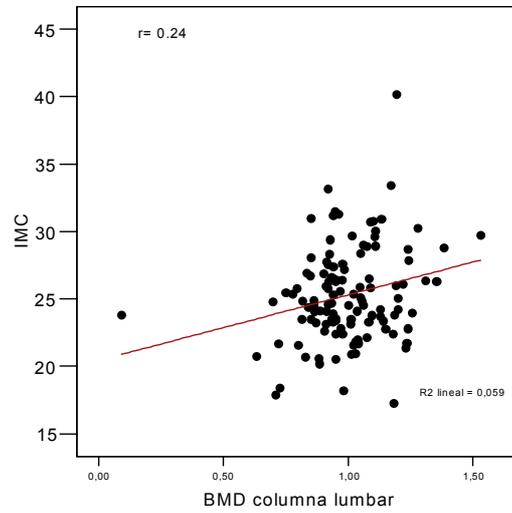
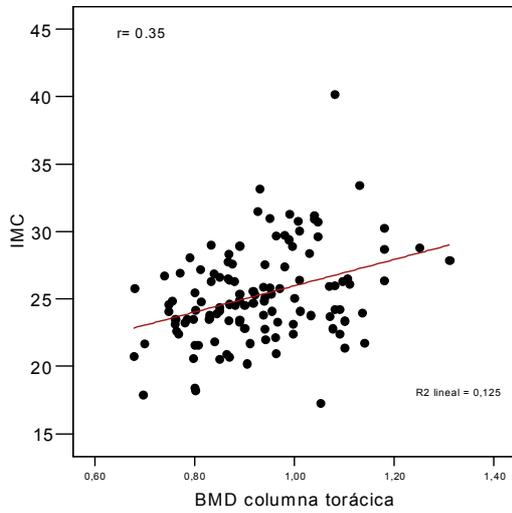


FIGURA 35 a y b: Correlaciones entre el IMC y la BMD en parrilla costal.

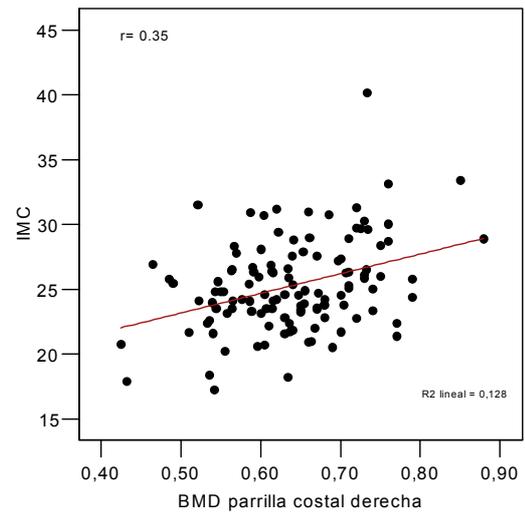
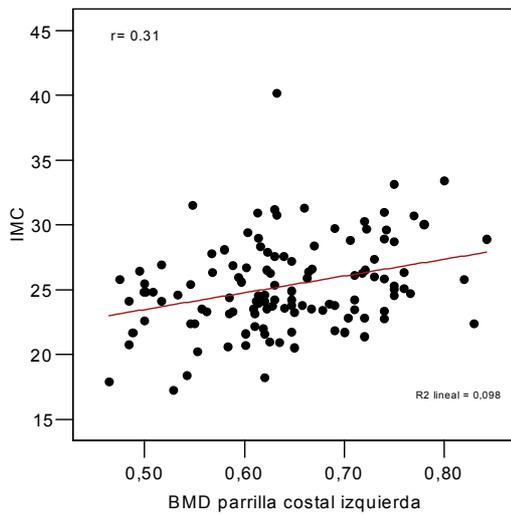


FIGURA 36 a y b: Correlaciones entre el IMC y la BMD en piernas.

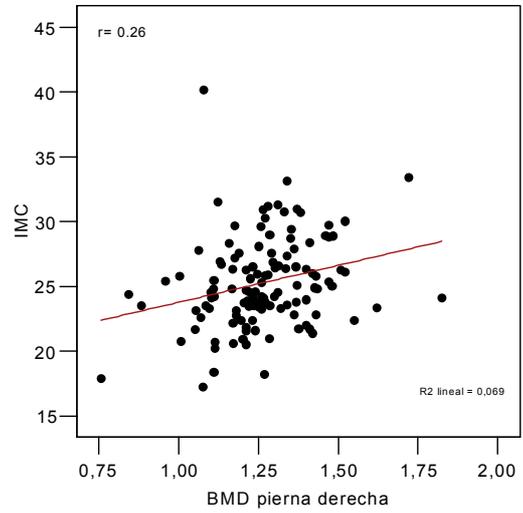
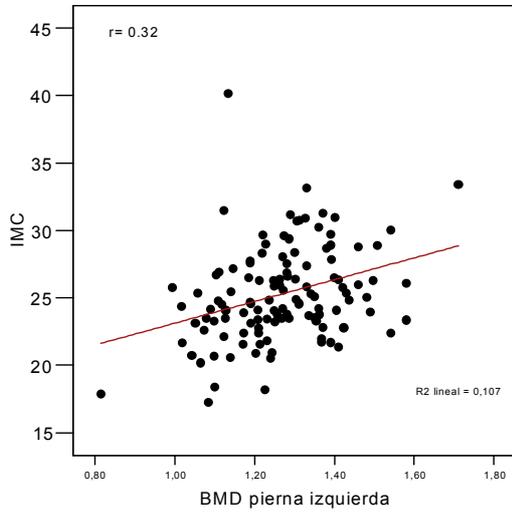
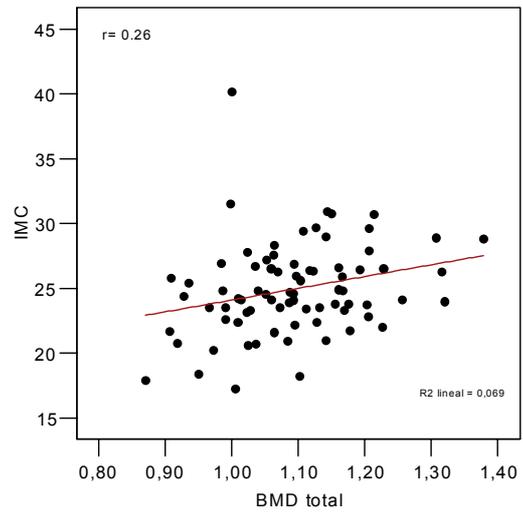
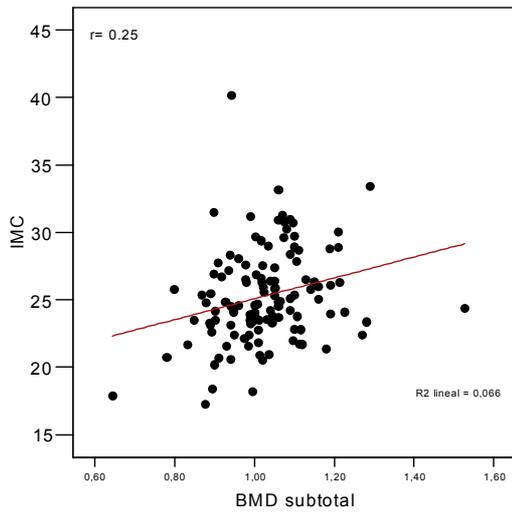


FIGURA 37 a y b: Correlación entre el IMC y la BMD subtotal y total.



Igualmente encontramos una correlación muy significativa entre masa magra total y BMD en cualquier localización, como se muestra en las siguientes figuras.

FIGURA 38 a y b: Correlación entre masa magra y la BMD en brazos.

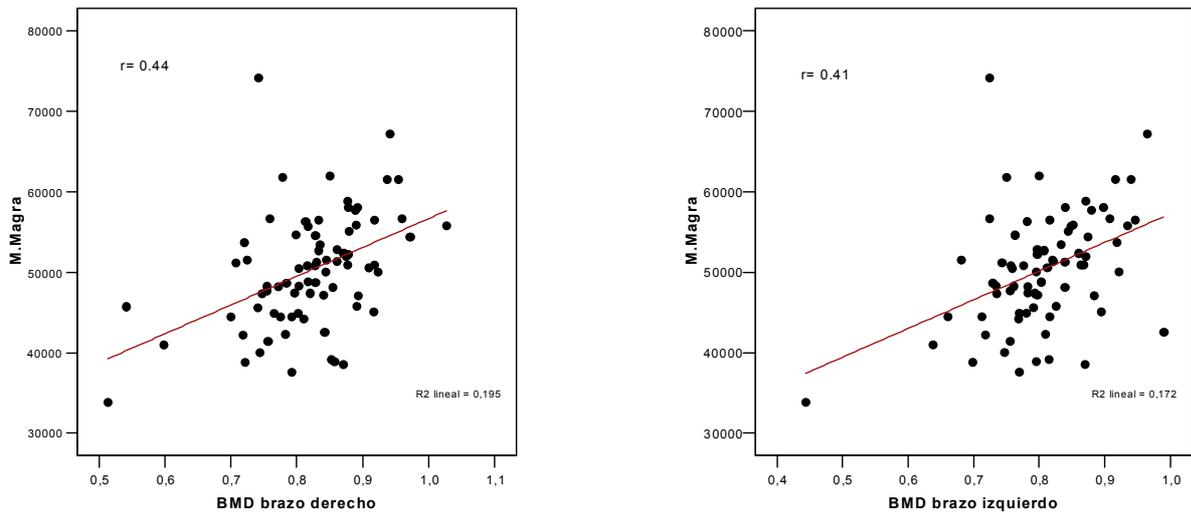


FIGURA 39 a y b: Correlación entre la masa magra y la BMD en columna toracolumbar.

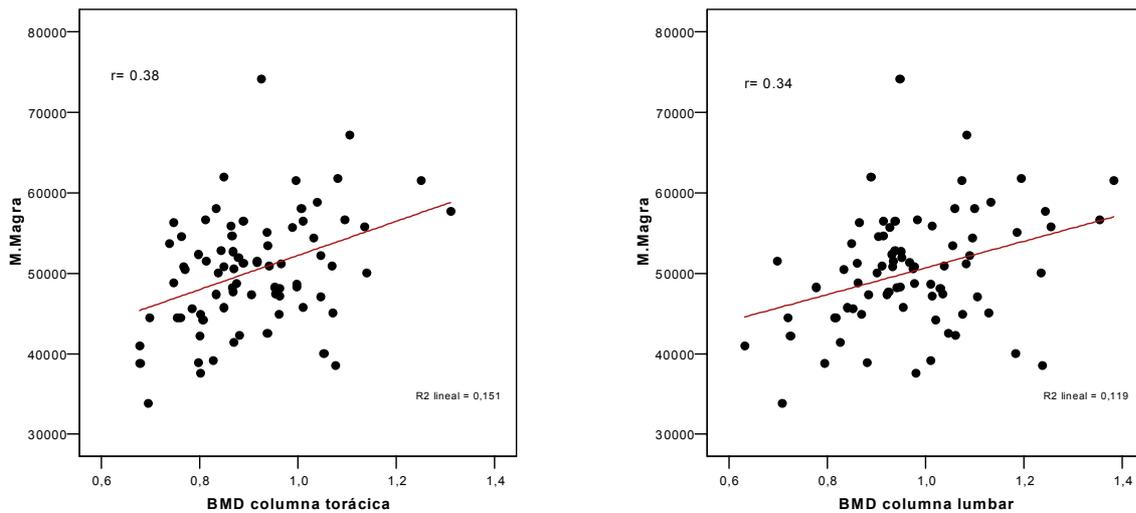


FIGURA 40 a y b: Correlación entre la masa magra y la BMD en parrilla costal.

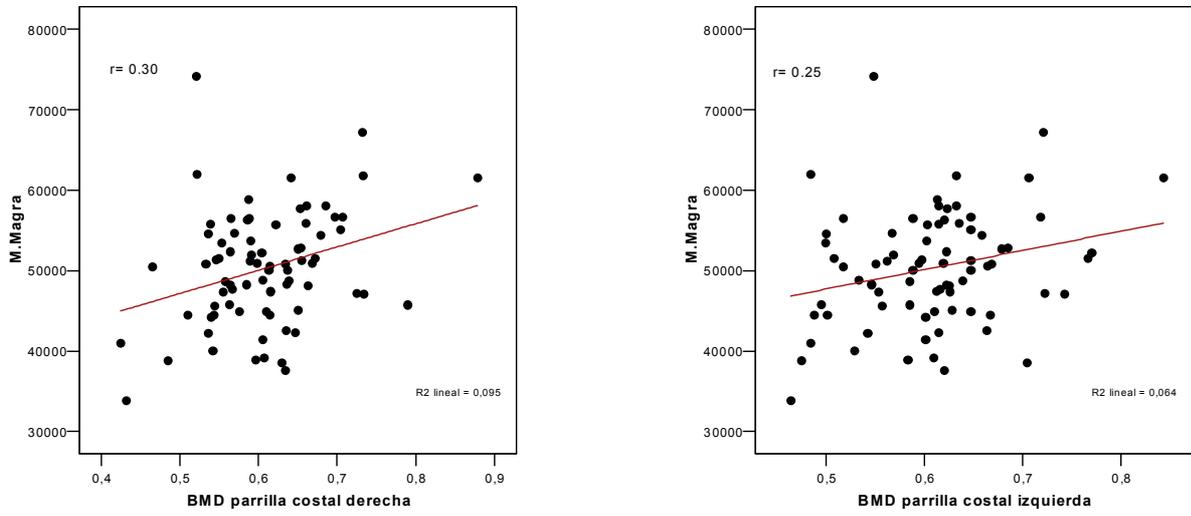


FIGURA 41 a y b: Correlaciones entre la masa magra y la BMD en las piernas.

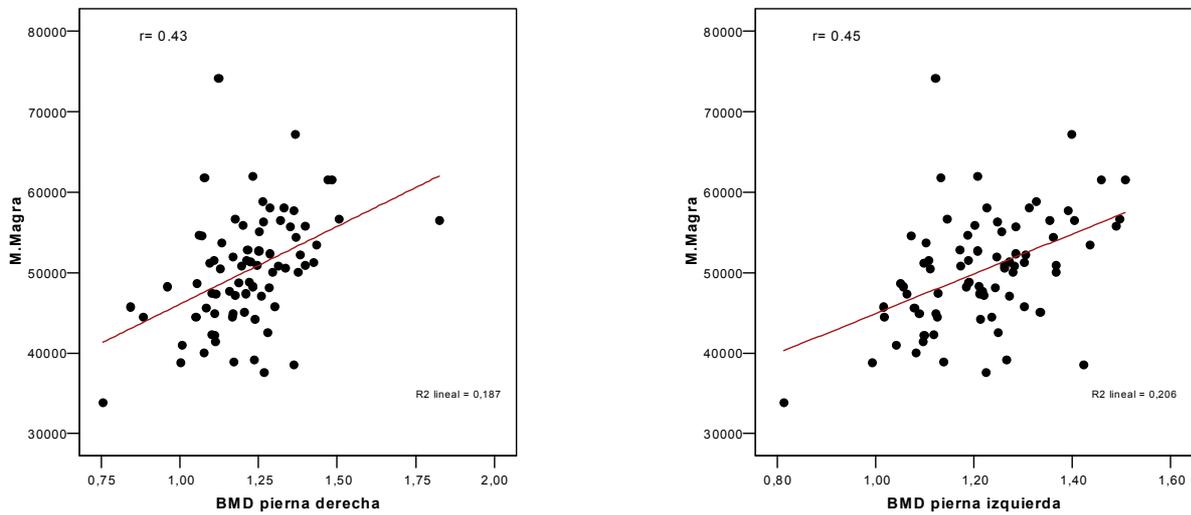


FIGURA 42: Correlación entre la masa magra y el BMD en pelvis.

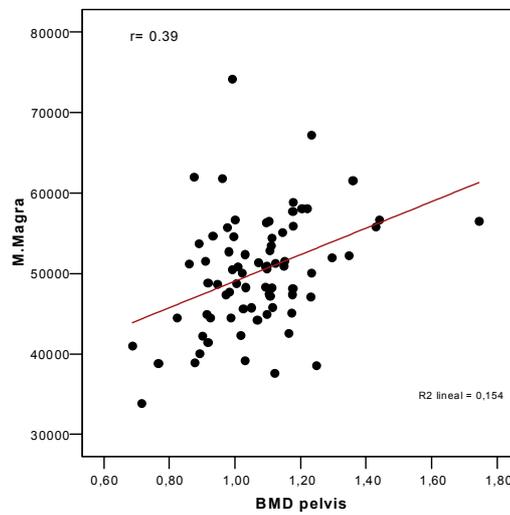
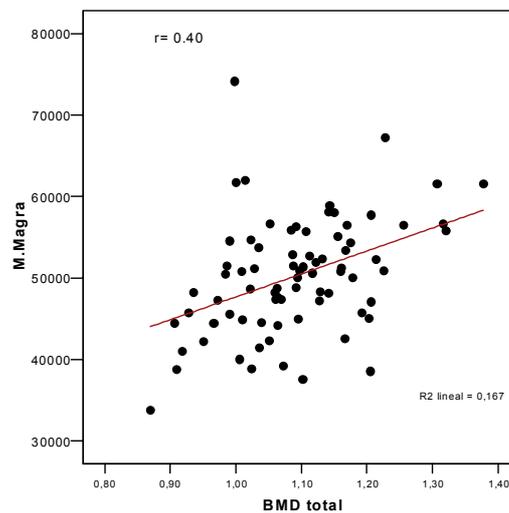
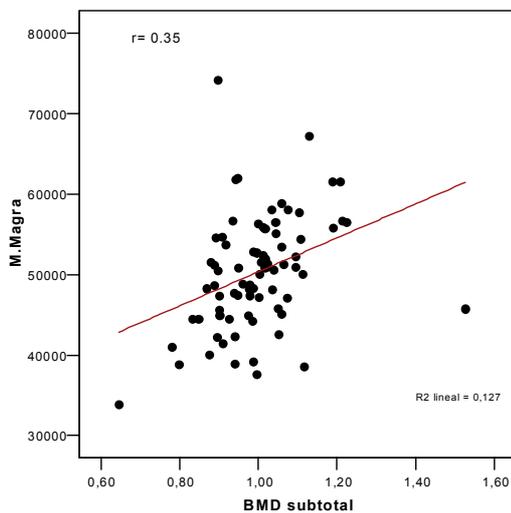


FIGURA 43 a y b: Correlaciones entre la masa magra y el BMD total y subtotal.



Existió una correlación inversa entre valoración nutricional subjetiva (VNS) y BMD en brazos, columna torácica, parrilla costal derecha, piernas, pelvis, subtotal y total y es muy significativa en brazos, parrilla costal derecha, piernas, pelvis y la subtotal, como se refleja en las siguientes figuras.

FIGURA 44 a y b: Correlaciones entre VNS y la BMD en brazos.

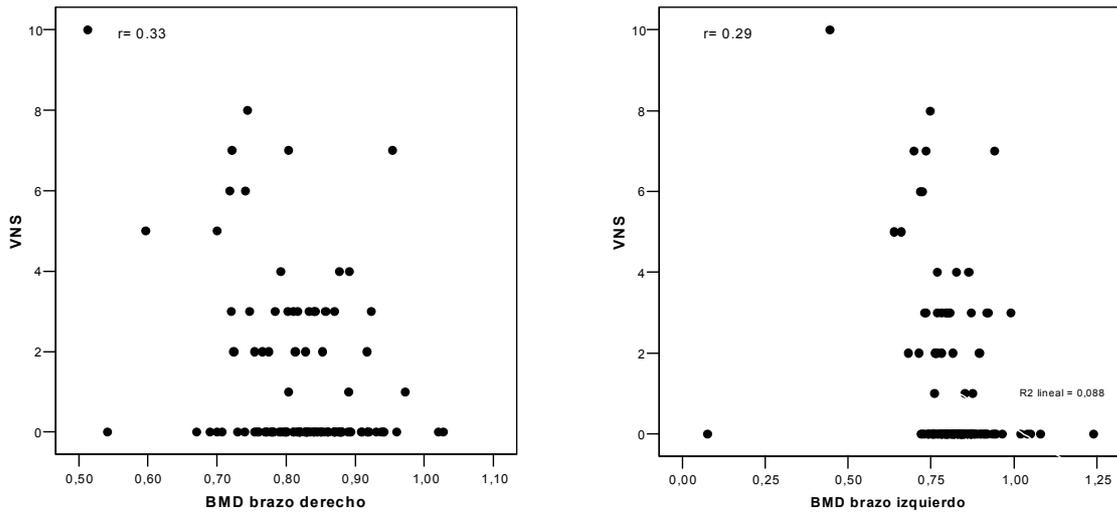


FIGURA 45 a y b: Correlaciones entre VNS y la BMD en piernas.

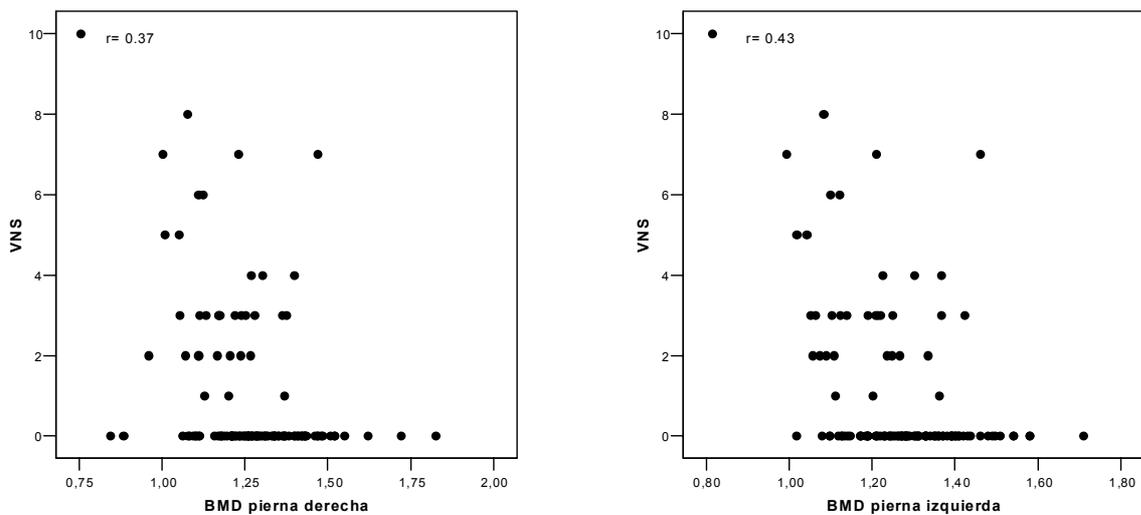


FIGURA 46 a y b: Correlaciones entre VNS y la BMD en pelvis y parrilla costal derecha.

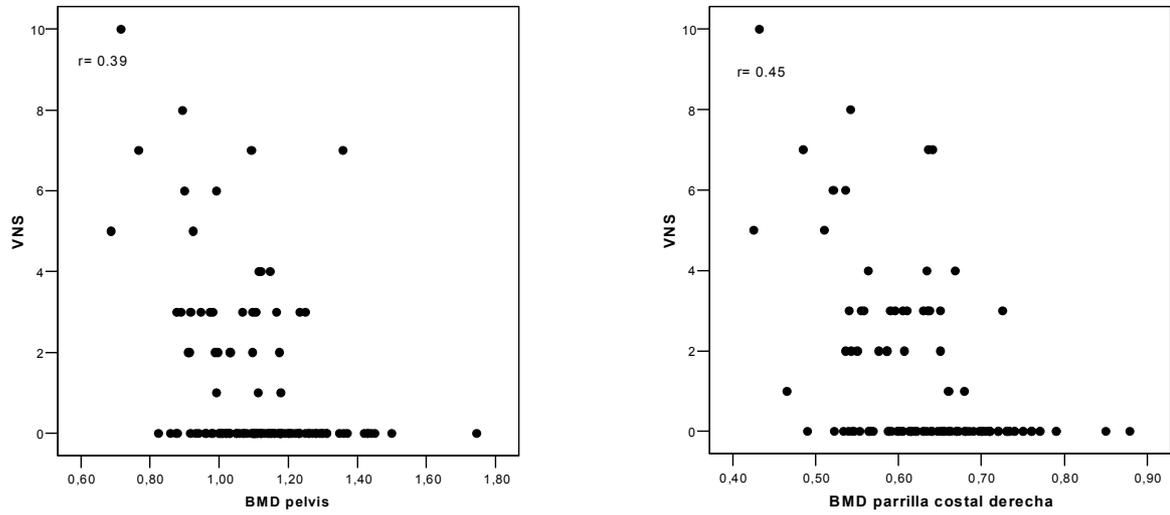
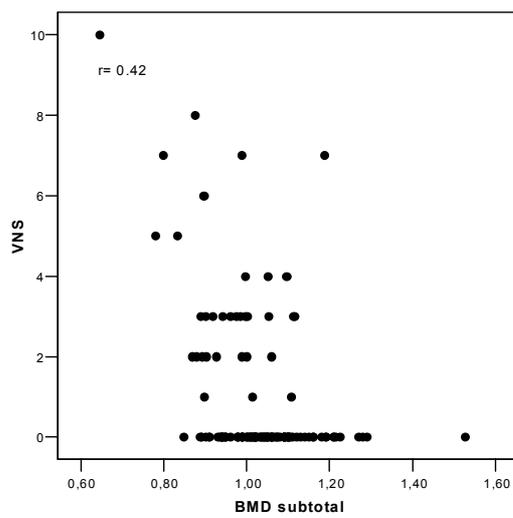


FIGURA 47: Correlación entre la VNS y la BMD subtotal.



También encontramos correlación directa entre dinamometría y BMD en brazos, parrilla costal izquierda y pierna izquierda y es fuerte en brazo derecho y parrilla costal izquierda, como se muestra en las siguientes figuras.

FIGURA 48: Correlación entre dinamometría y BMD en brazo derecho.

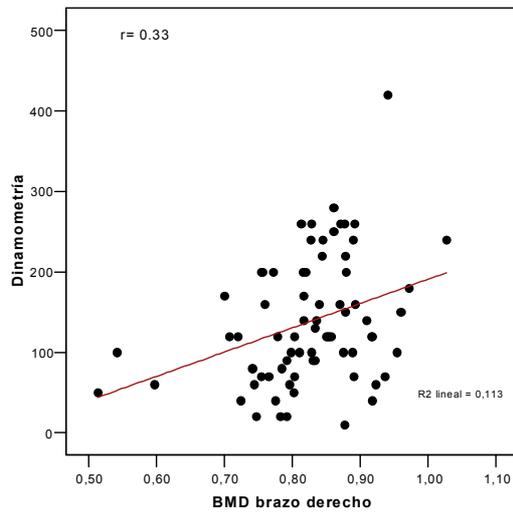
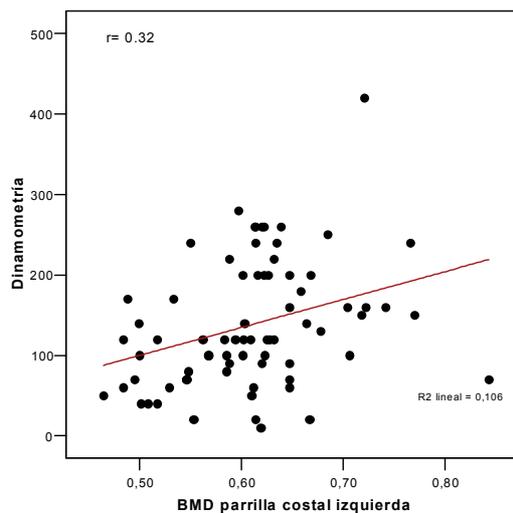
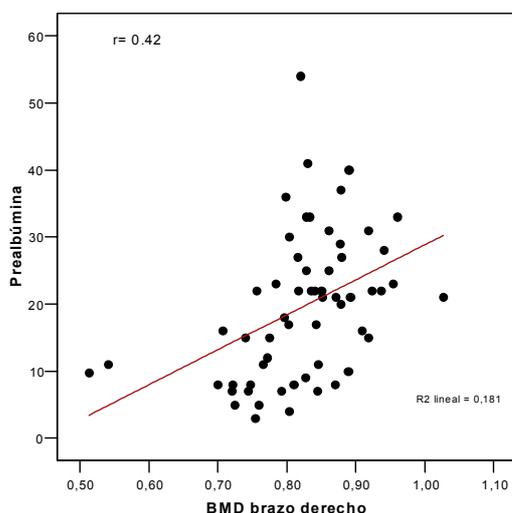


FIGURA 49: Correlación entre la dinamometría y la BMD en parrilla costal izquierda.



También encontramos una correlación positiva entre prealbúmina y BMD en brazos, pierna izquierda, pelvis y total. Con la BMD del brazo derecho es una correlación muy significativa.

FIGURA 50: Correlación entre prealbúmina y la BMD en brazo derecho.



Y para terminar existe correlación directa entre el pliegue tricipital y los valores de BMD en todas las localizaciones analizadas, siendo una correlación altamente significativa con la BMD en brazos, columna lumbar, parrilla costal izquierda, piernas, pelvis y la total, como se muestra en las siguientes figuras. En lo respecta al perímetro braquial hay una correlación débil con la BMD de parrilla costal.

FIGURA 51 a y b: Correlaciones entre el pliegue tricipital y la BMD en brazos.

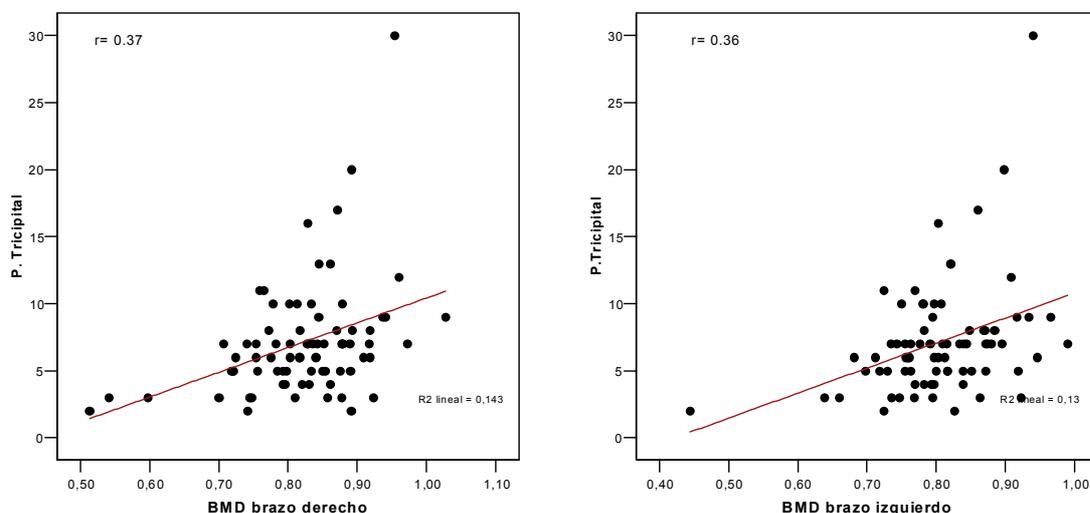


FIGURA 52 a y b: Correlaciones entre el pliegue tricripital y la BMD en columna torácica y lumbar.

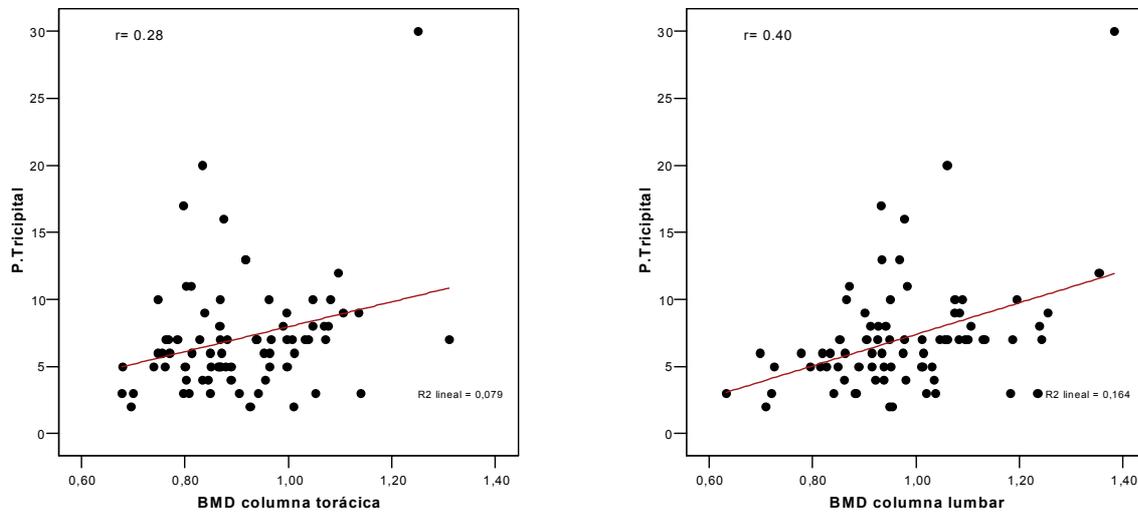


FIGURA 53 a y b: Correlaciones entre el pliegue tricripital y la BMD en parrilla costal izquierda.

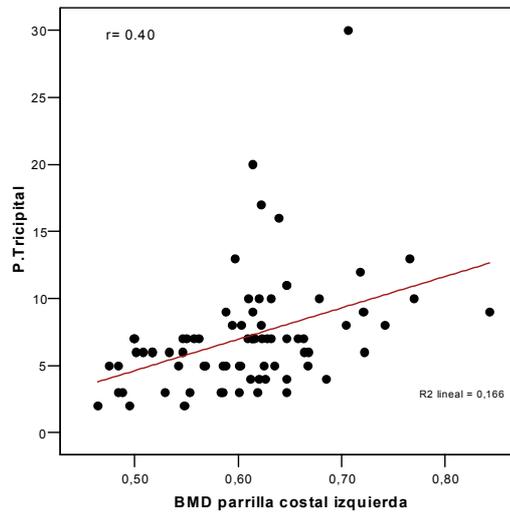


FIGURA 54 a y b: Correlaciones entre el pliegue tricitoral y la BMD en las piernas.

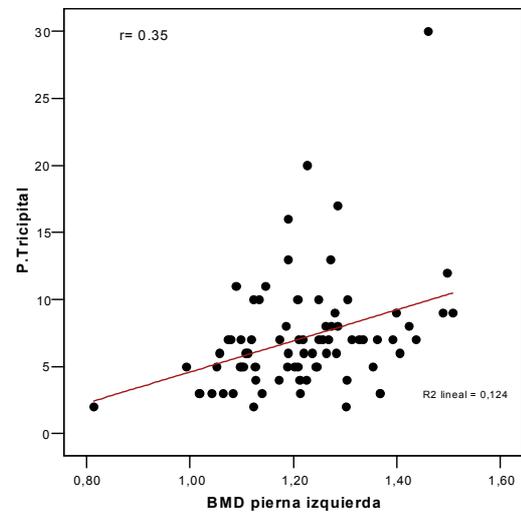
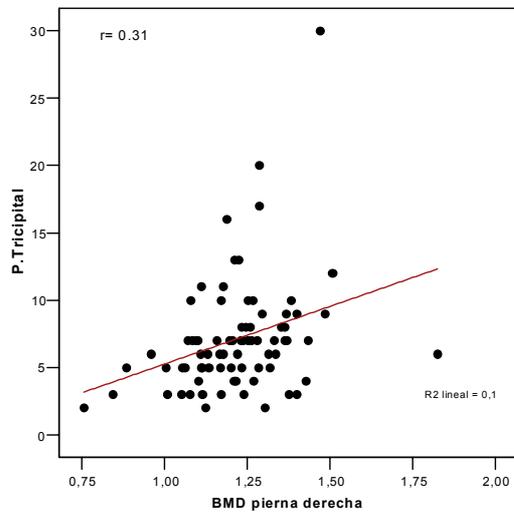
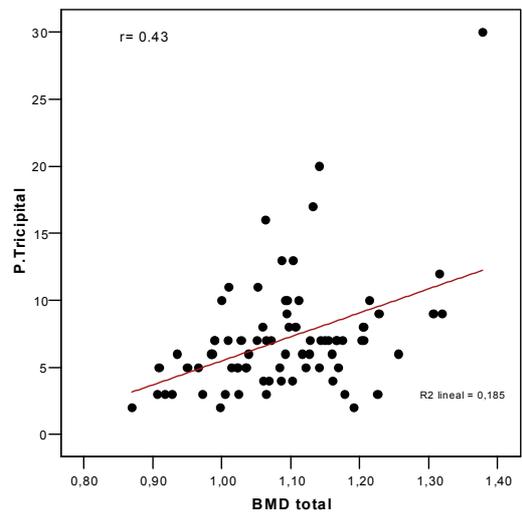
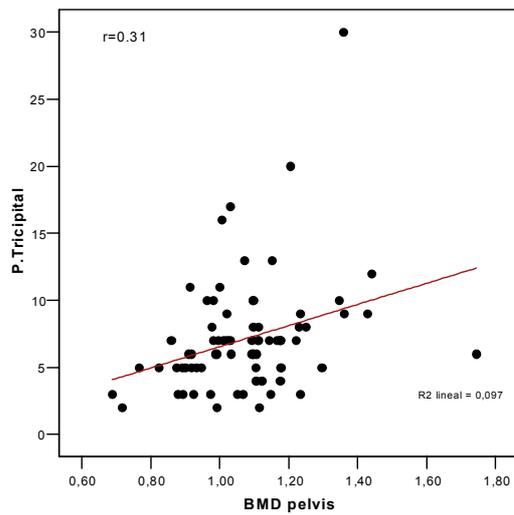


FIGURA 55 a y b: Correlaciones entre el pliegue tricitoral y el BMD en pelvis y total.



Con el fin de determinar de qué factores depende la BMD en nuestros pacientes hemos procedido a realizar un análisis multivariante por pasos con la BMD y la función hepática, el alcoholismo y el estado nutricional. Este análisis lo realizamos con y sin la edad.

Hemos encontrado que el BMD en pelvis ($B= 0.465$), el subtotal ($B= 0.581$) y el total ($B= 0.454$) mostraba una relación independiente sólo con la VNS, relación que se mantiene al añadir la edad. Igualmente el BMD en pierna izquierda mostraba una relación independiente con la VNS ($B= 0.535$) pero al introducir la edad pasaba a ser ésta la primera (Beta de 0.289 para la edad y de 0.465 para la VNS). La BMD de la pierna derecha presentaba una relación independiente primero con la VNS ($B= 0.581$) y luego con el perímetro braquial ($B= 0.301$), sin modificaciones al añadir la edad. En la parrilla costal derecha existía una relación independiente, que no se modificaba con la edad, sólo con el IMC ($B= 0.495$); mientras que la izquierda, que tampoco mostraba variaciones al añadir la edad, esta relación independiente era primero con la dinamometría ($B= 0.453$) y en segundo lugar con la masa grasa total ($B= 0.390$). La BMD en brazos se relacionaba de forma independiente primero con la VNS (brazo derecho $B= 0.689$, brazo izquierdo $B= 0.656$) y luego con el perímetro braquial (brazo derecho $B= 0.390$, brazo izquierdo $B= 0.264$). En el brazo izquierdo había variación con la edad y la relación se mantenía con la VNS ($B= 0.677$) en primer lugar y con el perímetro braquial ($B= 0.364$) en el segundo, en tercer lugar estaba la edad ($B= 0.421$) y luego la dinamometría ($B= 0.301$). Por último la BMD en la columna toracolumbar tenía una relación independiente sólo con la masa magra (torácica $B= 0.392$, lumbar $B= 0.347$) y sin cambios al añadir la edad.

Realizamos un análisis de regresión logística por pasos a fin de determinar qué variables guardaban una relación independiente con la presencia de osteoporosis y encontramos una relación independiente entre la osteoporosis en el Triángulo de Ward con la albúmina en primer lugar y con la edad en segundo. Para la osteoporosis en cualquier localización existía una relación independiente sólo con la albúmina.

Por lo tanto, nuestro estudio demuestra que las alteraciones de la masa ósea del paciente cirrótico guardan relación principalmente con factores nutricionales (como queda demostrado por el valor independiente que tienen las variables

como VNS, masa grasa, perímetro braquial y dinamometría con la BMD). Sin embargo cuando los clasificamos como osteoporóticos o no mediante el t-score las variables de mayor relevancia son las relacionadas con la función hepática, por delante e la edad.

Llegados a este punto hemos demostrado que en los pacientes alcohólicos existe osteoporosis, más intensa en los cirróticos, en relación con el estado de la función hepática pero sobre todo con el estado nutricional.

A continuación nos planteamos si la osteoporosis observada obedece a un aumento de la reabsorción o a una disminución en la síntesis y para ello vamos a estudiar los marcadores de reabsorción ósea, el eje hormonal que gobierna el metabolismo óseo y las citocinas en los pacientes y controles y su asociación con la función hepática, inflamación hepática, estado nutricional, la BMD y la osteoporosis.

1. ESTUDIO DE LA OSTEOPOROSIS Y LA BMD CON LA OSTEOCALCINA Y EL TELOPÉPTIDO C-TERMINAL.

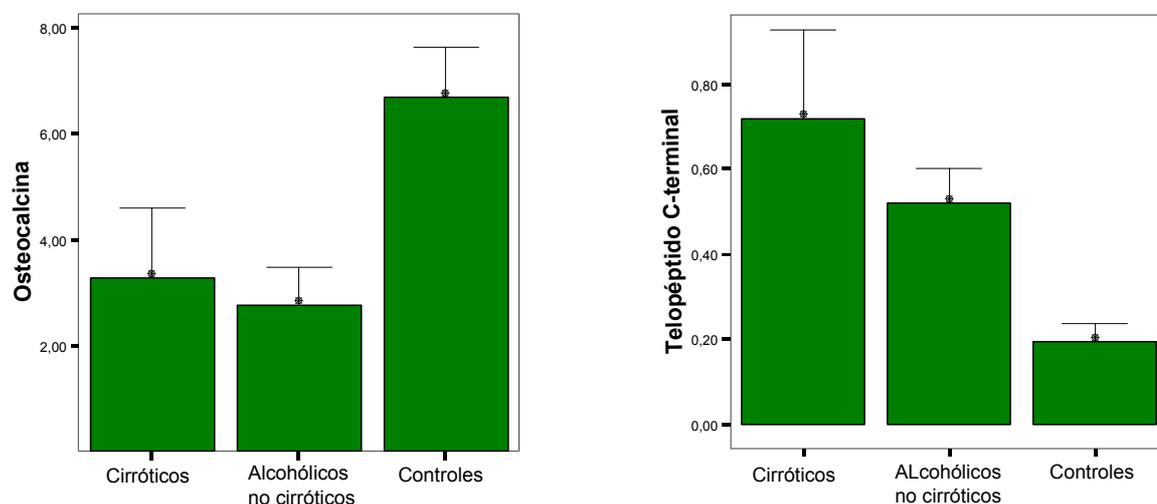
Estudiamos la asociación entre la osteocalcina y el telopéptido C-terminal, como se muestra en la Tabla 13, y comprobamos que existen diferencias estadísticamente significativas entre los cirróticos y no cirróticos en el telopéptido C-terminal. Así mismo hay diferencias estadísticamente significativas entre los controles y los pacientes tanto para la osteocalcina como para el telopéptido C-terminal.

TABLA 13: Osteocalcina y telopéptido C-terminal en pacientes y controles.

	Cirróticos	No cirrosis	t y p	Valor medio controles	F y p*
Osteocal.	3,29+/-3,08	2,76+/-2,36	0,79 p= 0,43	6,68+/-3,08	20,76 p= 0,000
Crosslaps	0,71+/-0,49	0,51+/-0,25	2,06 p= 0,04	0,19+/-0,10	17,62 p= 0,000

*Análisis de la varianza (ANOVA) entre los tres grupos: cirróticos, no cirróticos y controles.

FIGURA 56 a y b: Osteocalcina y telopéptido C-terminal en pacientes y controles.



Por lo tanto, la tasa de síntesis ósea de nuestros pacientes está globalmente disminuida, mientras que la tasa de reabsorción esta aumentada y este hecho es más acentuado en los pacientes cirróticos.

a. Función hepática y marcadores de recambio óseo: estudiamos la posible relación entre los signos clínicos de insuficiencia hepática y la osteocalcina o el telopéptido C-terminal. Como se muestra en las siguientes tablas (14 a y b) y figuras (57 y 58) existen diferencias estadísticamente significativas entre la ascitis y la encefalopatía y los marcadores de recambio óseo.

TABLA 14 a: Presencia de ascitis con osteocalcina y telopéptido c-terminal.

	Ascitis	No ascitis	t y p
Osteocalcina	3.59+/- .038	4.12+/- 3.10	0.57 p= 0.56
Telopéptido	0.77+/- 0.66	0.42+/- 0.26	3.28 p= 0.00

FIGURA 57: Relación entre telopéptido C-terminal y ascitis.

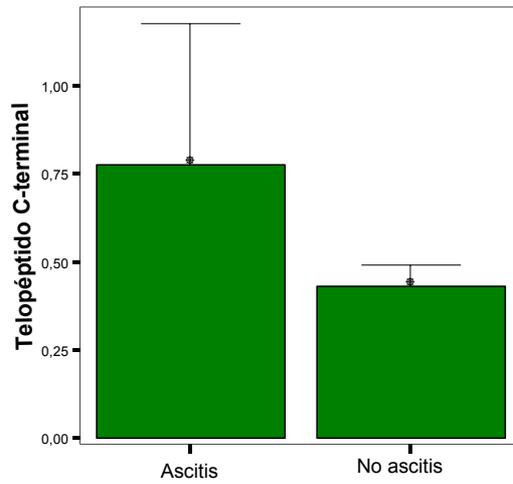
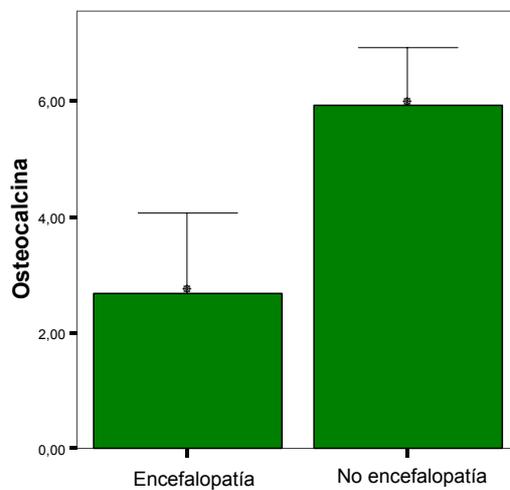


TABLA 14 b: Presencia de encefalopatía con osteocalcina y telopéptido C-terminal

	Encefalopatía	No encefalopatía	t y p
Osteocalcina	2.69+/- 2.28	5.92+/- 3.11	3.43 p= 0.00
Telopéptido	0.78+/- 0.63	0.32+/- 0.26	3.58 p= 0.00

FIGURA 58: Relación entre la encefalopatía y la osteocalcina.



En las correlaciones entre los marcadores de recambio óseo con la función hepática destaca una correlación débil inversa entre el telopéptido C-terminal y la albúmina.

TABLA 15: Correlación entre osteocalcina y telopéptido C-terminal con los valores de función hepática.

	Albúmina	AP	Bilirrubina	Pugh
Osteocalcina	-0.01; 0.85	0.00; 0.94	-0.11; 0.34	-0.30; 0.14
Telopéptido	-0.26*; 0.03	-0.11; 0.39	-0.02; 0.83	-0.17; 0.40

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

b. Inflamación hepática y marcadores de recambio óseo: existe una correlación inversa altamente significativa entre la osteocalcina y las transaminasas (figura 59 a y b).

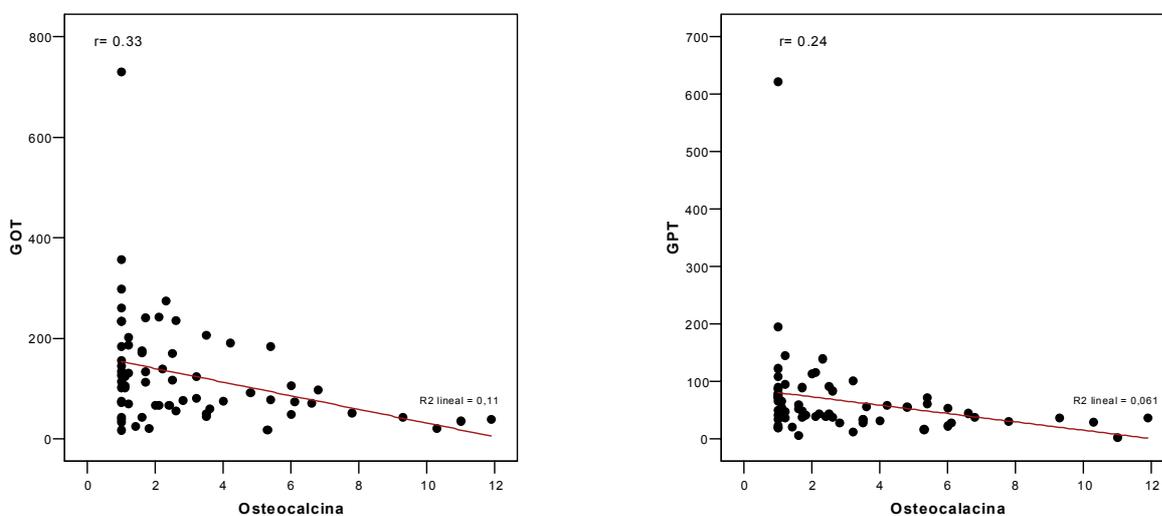
TABLA 16: Correlación entre osteocalcina y telopéptido C-terminal y los valores de inflamación hepática.

	GOT	GPT	FA
Osteocalcina	-0.33**; 0.00	-0.24*; 0.04	-0.16; 0.18
Telopéptido	-0.12; 0.31	0.00; 0.99	0.06; 0.59

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

FIGURA 59 a y b: Correlaciones entre osteocalcina y las transaminasas.



c. Alcoholismo y marcadores de recambio óseo: con las variables bioquímicas de alcoholismo no existe correlación:

TABLA 17: Correlación entre los valores de alcoholismo y la osteocalcina y el telopéptido C-terminal.

	VCM	GOT / GPT	GGT	T.Consumo	Gramos
Osteoc.	0.06; 0.62	0.13; 0.29	-0.23; 0.06	0.23; 0.05	-0.08; 0.49
Telop.	-0.09; 0.45	-0.01; 0.88	-0.08; 0.99	0.16; 0.21	0.04; 0.70

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

d. Estado nutricional y marcadores de recambio óseo: existe una correlación inversa débil entre el telopéptido C-terminal y la prealbúmina.

TABLA 18 a: Correlaciones de osteocalcina y telopéptido C-terminal con el estado nutricional.

	M.Magra	IMC	VNS	Dinamómetro
Osteocal.	-0.21; 0.08	-0.04; 0.64	-0.09	-0.13; 0.29
Telopéptido	-0.19; 0.13	-0.15; 0.21	0.12; 0.32	-0.13; 0.31

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

TABLA 18b: Correlaciones de osteocalcina y telopéptido C-terminal con el estado nutricional.

	Prealbúmina	M.Grasa
Osteocalcina	-0.21; 0.13	-0.01; 0.88
Telopéptido	-0.30*; 0.03	0.01; 0.88

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

e. BMD y osteoporosis con los marcadores de recambio óseo: estudiamos la asociación entre osteoporosis y la osteocalcina o telopéptido pero no encontramos diferencias estadísticamente significativas, como se muestra en las siguientes tablas.

TABLA 19 a: Osteoporosis en cualquier nivel en relación con osteocalcina o telopéptido c-terminal.

Cualquier local.	Normal	Osteoporosis	t y p
Osteocalcina	3,02+/- 2,85	3.05+/- 2.47	0,04 p= 0,96
Telopéptido	0.54+/-0.21	0,69+/- 0,55	1,47 p= 0,14

TABLA 19b: Osteoporosis en el triángulo de Ward y la osteocalcina y telopéptido C-terminal.

Ward	Normal	Osteoporosis	t y p
Osteocalcina	2.95+/- 2.77	3.18+/-2.58	0.32 p= 0.74
Telopéptido	0.54+/-0.21	0.70+/-0.58	1.58 p= 0.12

Tampoco encontramos correlación entre la densidad mineral ósea y los marcadores de recambio óseo.

TABLA 20 a: Correlaciones entre osteocalcina y telopéptido C-terminal con la BMD.

	Lar mbmd	Rar mbmd	Lspine bmd	Thspine bmd
Osteocalcina	-0,04; 0,70	-0,07; 0,46	-0,17; 0,10	-0,08; 0,45
Telopéptido	-0,04; 0,71	-0,05; 0,65	-0,20; 0,11	-0,08; 0,52

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

TABLA 20b: Correlaciones entre osteocalcina y telopéptido C-terminal con la BMD.

	Lrib bmd	Rrib mbmd	Pelvis bmd	Total
Osteocalcina	0,11; 0,28	0,16; 0,13	0,06; 0,56	-0,10; 0,41
Telopéptido	-0,13; 0,29	-0,02; 0,87	-0,01; 0,89	-0,11; 0,38

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

TABLA 20c: Correlaciones entre osteocalcina y telopéptido C-terminal con la BMD.

	Lleg bmd	Rleg bmd	Subtotal bmd
Osteocalcina	0,13; 0,19	0,12; 0,23	0,02; 0,85
Telopéptido	-0,06; 0,59	-0,11; 0,37	-0,06; 0,60

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

En resumen, la osteoporosis observada obedece tanto a una defectuosa síntesis como a un aumento en la reabsorción, hecho que es más marcado en los pacientes cirróticos y guarda relación con el deterioro de la función hepática.

2. ESTUDIO DE LA ALTERACIÓN DEL EJE HORMONAL QUE GOBIERNA EL METABOLISMO ÓSEO.

A continuación hemos procedido, como se muestra en la Tabla 21 y figuras correspondientes, al estudio del eje hormonal del metabolismo óseo. Existen diferencias estadísticamente significativas entre cirróticos y no cirróticos en lo que respecta al estradiol, testosterona e IGF-1. Además nuestros pacientes presentaban diferencias estadísticamente significativas con los controles en lo que respecta a la testosterona, la vitamina D y el IGF-1.

TABLA 21: Relación entre pacientes y controles con las hormonas del metabolismo óseo.

	Cirróticos	No cirróticos	t y p	Valor medio controles	f y p *
PTHi	67,66+/- 66,52	65,09+/- 96,18	0,11 p= 0,90	78,26+/- 136,07	0,15 p= 0,85
Vit D	27,94+/- 16,02	30,27+/- 15,64	0,53 p= 0,59	79,38+/- 26,52	62,53 p= 0,000
Est	37,18+/- 16,04	28,83+/- 10,23	2,24 p= 0,029	70.2+/- 18.7**	
Test	9,06+/- 12,26	16,16+/- 11,16	2,14 p= 0,03	18,09+/- 4,31	5,62 p= 0,005
T4 I	1,14+/- 0,32	1,36+/- 1,01	1,02 p= 0,30	1-4**	
Cort	14,53+/- 5,52	17,18+/- 7,22	1,43 p= 0,15	9-25**	
IGF-1	57,15+/- 34,43	175,60+/-107,68	5,97 p= 0,000	182,11+/-94,03	17,47 p= 0,000

*Análisis de la varianza (ANOVA) entre los tres grupos: cirróticos, no cirróticos y controles.

**Valores de referencia.

FIGURA 60 a y b: Análisis entre los pacientes y controles con la vitamina D y la testosterona.

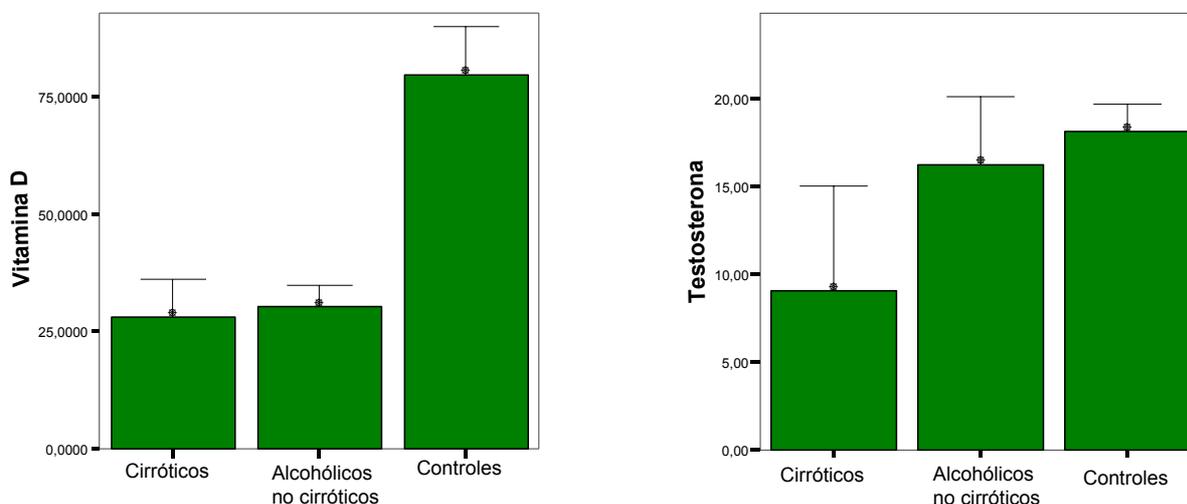
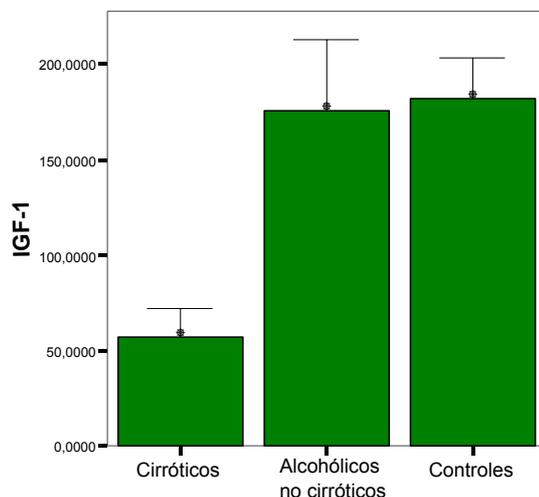


FIGURA 61: Análisis entre pacientes y controles y el IGF-1.



a. Función hepática y eje hormonal que gobierna el metabolismo óseo: en el estudio de correlaciones con las pruebas bioquímicas de función hepática encontramos (tablas 22 a y b; figuras 62-64):

- ✓ Correlación directa entre las variables de función hepática (albúmina, AP y bilirrubina) con el IGF-1.
- ✓ Correlación positiva débil entre la albúmina con PTHi y cortisol basal.
- ✓ Correlación inversa altamente significativa entre estradiol con albúmina y AP.
- ✓ Correlación positiva débil entre testosterona y AP.

TABLA 22 a: Correlaciones entre las hormonas del metabolismo óseo y la función hepática.

	IGF-1	Vit D	T4 I	PTHi
Albúmina	0,38**; 0,00	0,19; 0,12	0,19; 0,09	-0,25*; 0,02
AP	0,53**; 0,00	-0,00; 0,97	0,12; 0,29	-0,4; 0,71
Bilirrubina	-0,30**; 0,02	-0,02; 0,85	-0,06; 0,59	0,01; 0,88
Pugh	-0,37; 0,07	0,23; 0,34	-0,11; 0,60	0,10; 0,63

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

TABLA 22 b: Correlaciones entre las hormonas del metabolismo óseo y la función hepática.

	Cortisol	Testosterona	Estradiol
Albúmina	0,24*; 0,04	0,16; 0,23	-0,36**; 0,01
AP	0,09; 0,44	0,29*; 0,03	-0,40**; 0,00
Bilirrubina	-0,00; 0,98	-0,23; 0,09	0,10; 0,47
Pugh	0,01; 0,96	-0,44; 0,05	0,44; 0,06
Child			

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

FIGURA 62 a y b: Correlaciones entre albúmina con el IGF-1 y el estradiol.

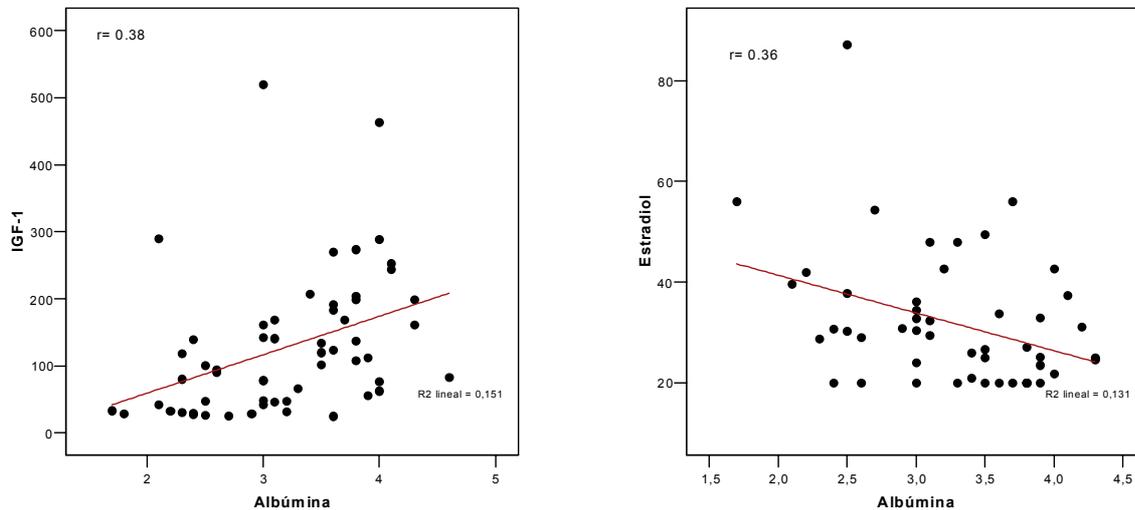


FIGURA 63 a y b: Correlaciones entre AP con el IGF-.1 y estradiol.

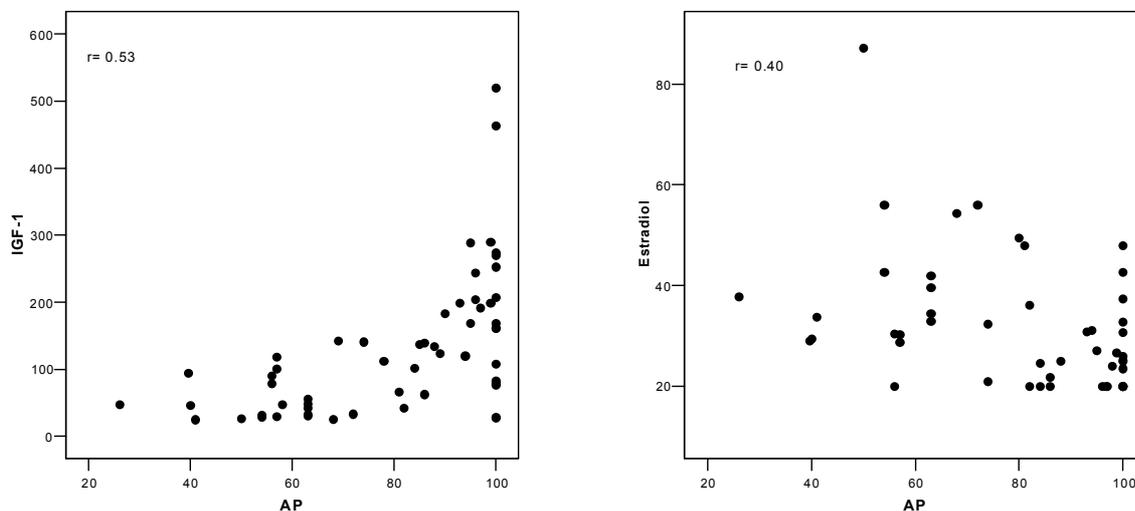
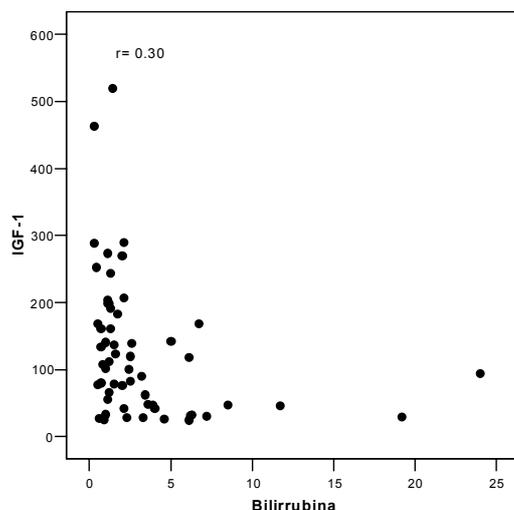


FIGURA 64: Correlación entre billirrubina con IGF-1.



En el estudio de la posible relación entre los signos clínicos de insuficiencia hepática con este eje observamos diferencias estadísticamente significativas entre ascitis e IGF-1 y estradiol y entre encefalopatía y vitamina D, como observamos en las tablas 23 a y b y figuras 65 (a y b) y 66.

TABLA 23 a: Presencia de ascitis y hormonas del metabolismo óseo.

	Ascitis	No ascitis	t y p
IGF-1	46.62+/-35.14	154.24+/-104.97	3.74 p= 0.00
Vitamina D	31.81+/-19.53	29.16+/-14.91	0.50 p= 0.61
T4 libre	1.18+/-0.34	1.32+/-0.94	0.57 p= 0.56
PTH i	7.70+/-68.89	64.48+/-91.96	0.28 p= 0.77
Cortisol	13.87+/-6.32	17.04+/-6.88	1.51 p= 0.13
Testosterona	7.64+/-5.87	15.00+/-12.61	1.78 p= 0.08
Estradiol	45.49+/-17.04	28.42+/-9.45	4.28 p= 0.00

TABLA 23 b: Presencia de encefalopatía y hormonas del metabolismo óseo

	Encefalopatía	No encefalopaía	t y p
IGF-1	56.43+/-28.49	57.94+/-4.41	0.10 p= 0.91
Vitamina D	35.66+/-18.93	20.22+/-7.29	2.28 p= 0.03
T4 libre	1.09+/-0.35	1.21+/-0.29	0.86 p= 0.39
PTH i	79.10+/-80.67	54.15+/-44.70	0.91 p= 0.37
Cortisol	15.90+/-7.00	15.55+/-8.48	0.10 p=0.92
Testosterona	8.31+/-16.04	9.52+/-4.22	0.21 p= 0.82
Estradiol	37.10+/-18.89	39.63+/- 12.6	0.32 p= 0.74

FIGURA 65 a y b: Relación ascitis e IGF-1 y estradiol.

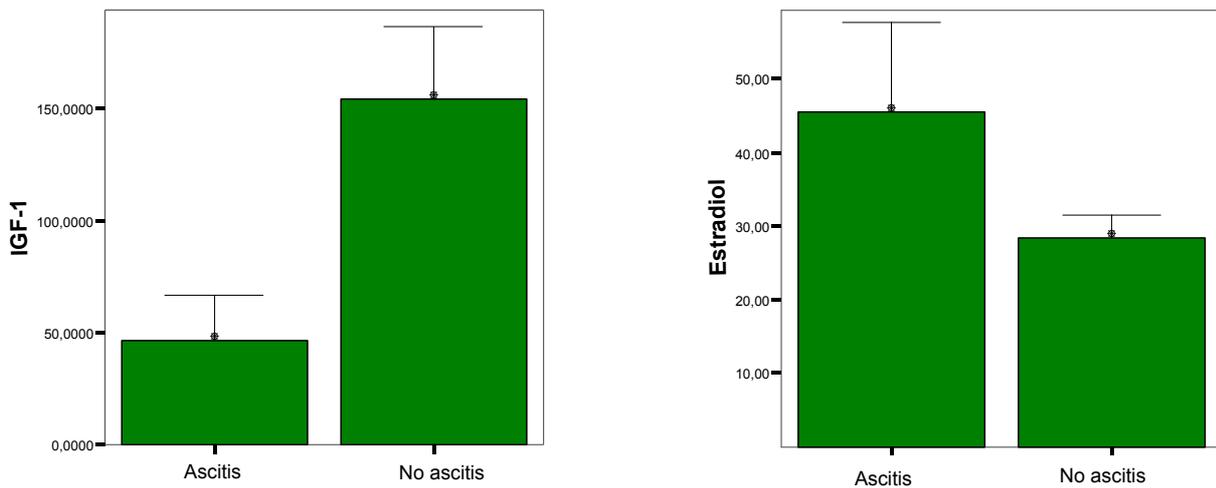
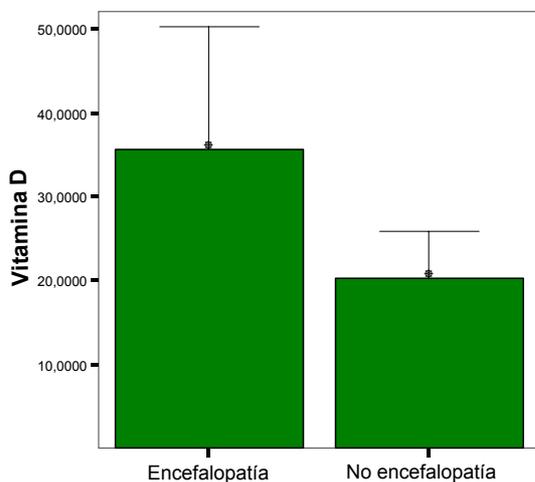


FIGURA 66: Relación encefalopatía y vitamina D.



b. Inflamación hepática y eje hormonal que gobierna el metabolismo óseo: encontramos una correlación positiva débil entre PTHi y fosfatasa alcalina (FA) y una correlación directa muy significativa entre cortisol basal y GPT (figura 67).

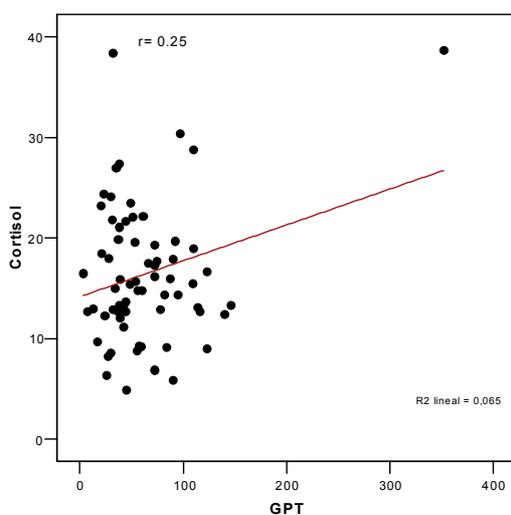
TABLA 24: Correlaciones entre las variables del metabolismo óseo y las de inflamación hepática.

	GOT	GPT	FA
IGF-1	-0,10; 0,45	0,09; 0,46	-0,04; 0,74
Vit D	0,10; 0,43	-0,02; 0,85	0,05; 0,69
T4 I	-0,05; 0,63	-0,05; 0,61	-0,10; 0,35
PTHi	-0,00; 0,98	0,21; 0,05	0,22*; 0,04
Cortisol	-0,01; 0,89	0,25**; 0,03	-0,06; 0,58
Testosterona	0,05; 0,70	-0,15; 0,27	-0,10; 0,45
Estradiol	-0,02; 0,83	-0,04; 0,75	-0,10; 0,48

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

FIGURA 67: Correlación entre el cortisol y la GPT.



c. Alcoholismo y eje hormonal que gobierna el metabolismo óseo: hayamos una correlación directa entre el VCM y el estradiol y una indirecta débil entre el IGF-1 y el tiempo de consumo.

TABLA 25: Correlaciones entre las variables del metabolismo óseo y las de alcoholismo.

	VCM	GOT/GPT	GGT	T.Consumo	Gramos
IGF-1	-0.01; 0.99	-0,21; 0,11	-0,10; 0,43	-0.29*; 0.02	-0.04; 0.76
Vit D	0.17; 0.16	0,08; 0,52	-0,09; 0,44	-0.03; 0.76	0.02; 0.86
T4 I	0.06; 0.60	0,01; 0,92	-0,01; 0,86	-0.00; 0.97	-0.03; 0.74
PTHi	0.20; 0.07	-0,04; 0,73	0,00; 0,95	0.22;0.05	-0.02; 0.80
Cortisol	-0.12; 0.32	-0,01; 0,91	0,21; 0,08	0.02; 0.85	0.12; 0.30
Testos.	-0.04; 0.74	0,05; 0,71	-0,02; 0,84	-0.16; 0.24	-0.18; 0.19
Estradiol	0.33*; 0.01	0,01; 0,90	-0,10; 0,47	0.26;0.06	-0.08; 0.56

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

d. Estado nutricional y eje hormonal que gobierna el metabolismo óseo:

- ✓ Correlación negativa y muy significativa entre el IGF-1 con la VNS (figura 69), y positiva altamente significativa con la prealbúmina (figura 68 a) y la dinamometría (figura 68 b).
- ✓ Correlación positiva débil entre la vitamina D y la masa magra y débil entre esta vitamina y la VNS (figura 72).
- ✓ Correlación positiva débil entre T4 libre y dinamometría.
- ✓ Correlación indirecta muy significativa entre testotesrona y la VNS (figura 70 b) y directa relevante entre testosterona y dinamometría (figura 70 a).
- ✓ Correlación positiva y débil entre el estradiol con la masa magra y el IMC. Correlación indirecta débil entre el estradiol y la prealbúmina.
- ✓ Correlación inversa, altamente significativa entre el estradiol y la masa grasa (figura 71).

TABLA 26 a: Correlaciones entre las hormonas del metabolismo óseo y el estado nutricional.

	M.Magra	IMC	VNS
IGF-1	0,08; 0,54	0,02; 0,85	-0,35**; 0,00
Vit D	0,25*; 0,04	0,14; 0,16	-0,25*; 0,01
T4 I	0,09; 0,43	0,16; 0,16	-0,12; 0,30
PTHi	-0,17; 0,13	0,17; 0,07	0,12; 0,22
Cortisol	0,05; 0,66	-0,08; 0,48	-0,14; 0,24
Testost	0,05; 0,72	0,22; 0,10	-0,35**; 0,00
Estradiol	0,30*; 0,04	0,33*; 0,01	0,13; 0,36

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

TABLA 26 b: Correlaciones entre las hormonas del metabolismo óseo y el estado nutricional.

	Prealb.	Dinamómetro	M.Grasa
IGF-1	0,42**; 0,00	0,48**; 0,00	-0.11; 0.41
Vit D	0,17; 0,22	-0,03; 0,81	-0.03; 0.76
T4 I	0,11; 0,40	0,24*; 0,03	0.12; 0.30
PTHi	-0,24; 0,06	0,08; 0,49	0.27*; 0.01
Cortisol	0,30*; 0,02	-0,02; 0,84	-0.10; 0.42
Testost	0,21; 0,19	0,37**; 0,00	0.03; 0.82
Estradiol	-0,41; 0,01	-0,11; 0,41	-0.47**; 0.00

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

FIGURA 68: Correlación entre el IGF-1 con la prealbúmina y la dinamometría.

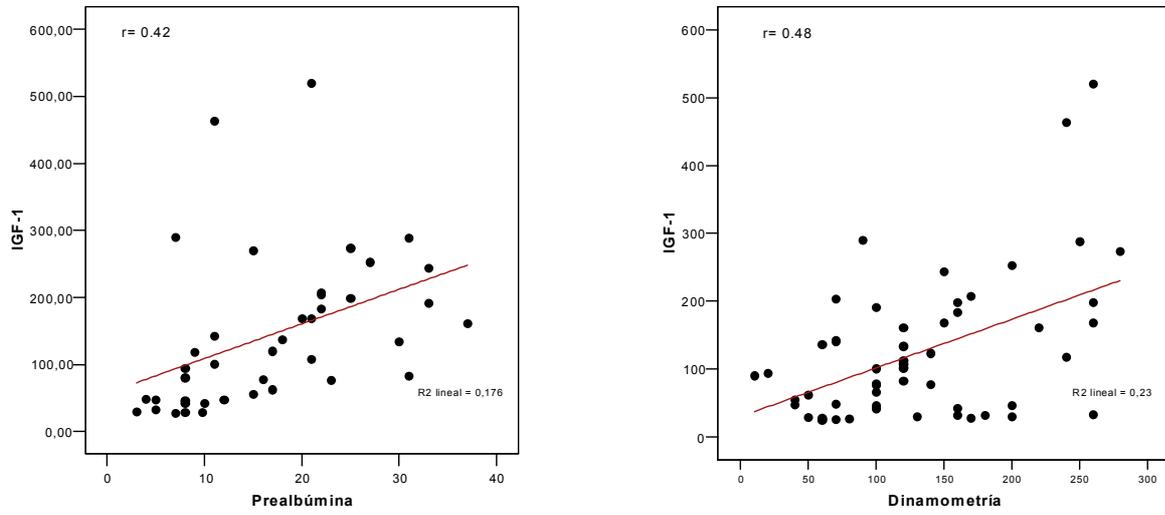


FIGURA 69: Correlación entre el IGF-1 y la VNS.

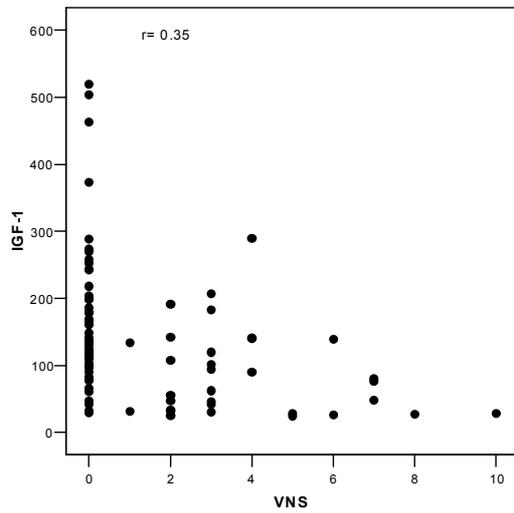


Figura 70: Correlación entre la testosterona con la dinamometría y la VNS.

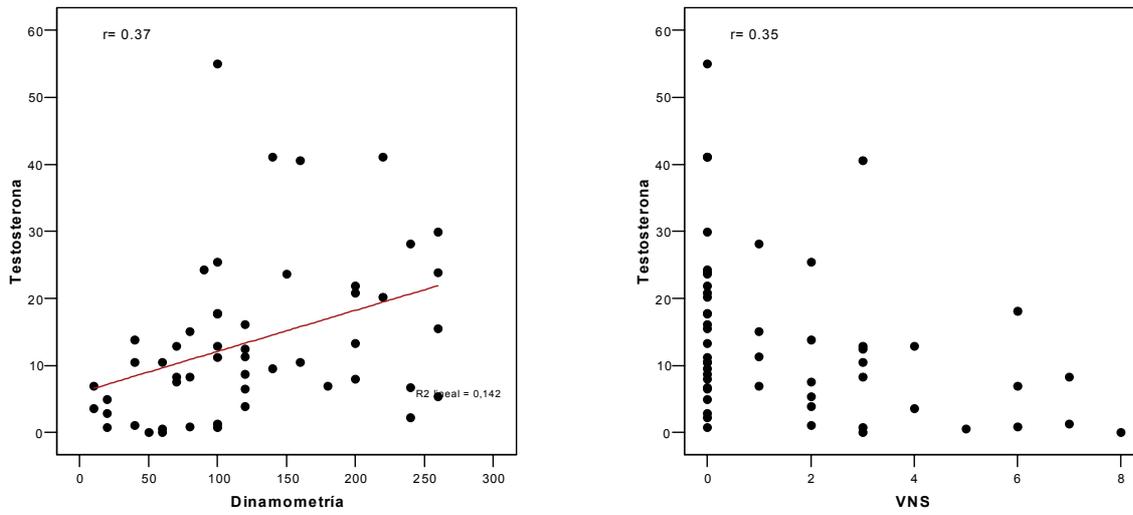


FIGURA 71: Correlación entre estradiol y masa grasa.

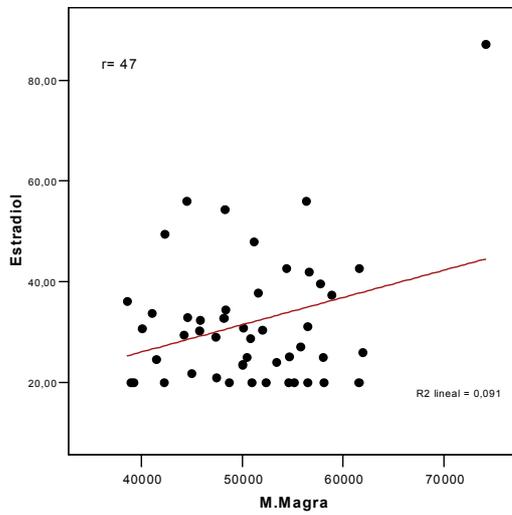
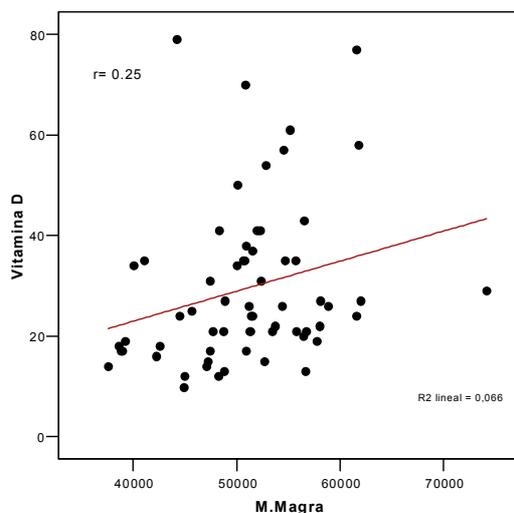


FIGURA 72: Correlación entre masa magra y vitamina D.



e. Marcadores de recambio óseo y eje hormonal que gobierna el metabolismo óseo: estudiamos asociación entre este eje hormonal y la osteocalcina y el telopéptido C-terminal y encontramos una correlación directa, altamente significativa entre la vitamina D con la osteocalcina.

TABLA 27 a: Correlaciones de osteocalcina y telopéptido C-terminal con las hormonas del metabolismo óseo.

	IGF-1	Vit D	T4 L	PTHi
Osteocalcina	0.11; 0.31	0.35**; 0.00	0.11; 0.37	0.08; 0.43
Telopéptido	-0.14; 0.23	-0.15; 0.25	0.05; 0.68	0.06; 0.61

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

FIGURA 73: Correlación entre osteocalcina y vitamina D.

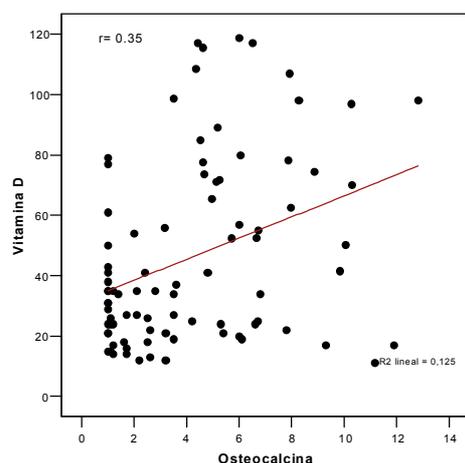


TABLA 27 b: Correlaciones de osteocalcina y telopéptido C-terminal con las hormonas del metabolismo óseo.

	Cortisol	Testosterona	Estradiol
Osteocalcina	-0.06; 0.64	-0.14; 0.31	-0.11; 0.44
Telopéptido	-0.08; 0.54	-0.20; 0.08	0.11; 0.46

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

f. BMD y osteoporosis con el eje hormonal que gobierna el metabolismo óseo: analizamos la masa ósea, tanto según el diagnóstico por medio del Tscore como por la BMD, con este eje hormonal y encontramos diferencias estadísticamente significativa con la PTHi y el IGF-1 tal y como se muestra en la tabla siguiente.

TABLA 28 a: Análisis entre la osteoporosis en cualquier localización y las hormonas del metabolismo óseo.

Cualquier local.	Normal	Osteoporosis	t y p
Vitamina D	29,67+/- 17,52	30,68+/- 12,21	0,24 p= 0,81
PTHi	47,30+/- 38,06	99,01+/- 129,20	2,50 p= 0,01
Testosterona	14,66+/- 12,24	10,43+/- 10,59	1,28 p= 0,20
Estradiol	29,27+/- 10,08	34,80+/- 15,90	1,42 p= 0,16
Cortisol	16,12+/- 6,90	16,70+/- 7,23	0,31 p= 0,75
T4	1,41+/- 1,09	1,11+/-0,28	1,40 p= 0,16
IGF-1	158,31+/-114,87	86,82+/- 70,81	2,55 p= 0,01

Cuando estudiamos la osteoporosis en el triángulo de Ward y éste eje obtuvimos resultados significativos para la PTHi, la testosterona y de nuevo el IGF-1.

TABLA 28 b: Análisis de la osteoporosis en el triángulo de Ward y las hormonas del metabolismo óseo.

Ward	Normal	Osteoporosis	t y p
Vitamina D	30,13+/-16,84	29,77+/- 13,10	0,08 p= 0,93
PTHi	45,18+/- 37,26	111,35+/- 135,28	3,18 p= 0,00
Testosterona	15,20+/- 12,47	8,31+/- 8,47	2,07 p= 0,04
Estradiol	29,80+/- 10,53	35,48+/- 16,79	1,43 p= 0,15
Cortisol	17,22+/- 7,61	14,48+/- 5,05	1,46 p= 0,14
T4	1,38+/- 1,05	1,12+/- 0,26	1,17 p= 0,24
IGF-1	158,31+/- 114,87	86,82+/- 70,81	2,55 p= 0,01

En el estudio de correlaciones destaca:

- ✓ Correlación directa entre vitamina D y BMD en parrilla costal, pelvis, piernas y subtotal (figuras 74 a y b y 75).
- ✓ Correlación negativa débil entre PTH y la BMD en brazo derecho y total.
- ✓ Correlación positiva débil entre cortisol y la BMD en brazos.
- ✓ Correlación positiva entre el IGF-1 y la BMD en brazo derecho, parrilla costal, pelvis, piernas, subtotal y total. La correlación es muy significativa en brazo derecho y parrilla costal izquierda (figuras 76 a y b).
- ✓ No hay correlaciones con T4 libre, testosterona o estradiol.

TABLA 29 a: Correlaciones entre las hormonas del metabolismo óseo y la BMD.

	Rarmbmd	Larmbmd	Rribbmd	Lribbmd
Vit D	-0,00; 0,98	0,11; 0,30	0,32**; 0,00	0,37**; 0,00
T4 I	0,14; 0,23	0,14; 0,23	-0,12; 0,92	0,05; 0,67
PTHi	-0,24*; 0,01	-0,07; 0,44	-0,14; 0,88	-0,35; 0,73
Cortisol	0,24*; 0,04	0,28*; 0,02	-0,22; 0,06	-0,24; 0,24
Testosterona	0,31; 0,02	0,25; 0,07	0,13; 0,33	0,23; 0,10
Estradiol	-0,22; 0,13	-0,19; 0,20	-0,07; 0,60	0,01; 0,91
IGF-1	0,28**; 0,01	0,16; 0,16	0,23*; 0,04	0,31**; 0,00

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

TABLA 29 b: Correlaciones entre las hormonas del metabolismo óseo y la BMD.

	Thspinebmd	Lspinebmd	Pelvisbmd
Vit D	0,09; 0,39	0,09; 0,36	0,22*; 0,03
T4 I	0,11; 0,31	0,15; 0,19	0,12; 0,29
PTHi	-0,03; 0,75	-0,09; 0,33	-0,16; 0,10
Cortisol	0,07; 0,53	0,04; 0,73	0,09; 0,44
Testosterona	-0,05; 0,72	0,07; 0,58	0,24; 0,08
Estradiol	0,09; 0,54	-0,01; 0,90	-0,17; 0,24
IGF-1	0,05; 0,62	0,08; 0,45	0,27*; 0,01

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

TABLA 29 c: Correlaciones entre las hormonas del metabolismo óseo y la BMD.

	Llegbmd	Rlegbmd	Subtotalbmd	Totalbmd
Vit D	0,36**; 0,00	0,26*; 0,04	0,27*; 0,01	0,13; 0,28
T4 I	0,13; 0,27	0,07; 0,53	0,07; 0,52	0,09; 0,41
PTHi	-0,16; 0,09	-0,17; 0,08	-0,01; 0,88	-0,29*; 0,01
Cortisol	0,16; 0,19	0,07; 0,57	0,11; 0,36	0,06; 0,63
Testosterona	0,24; 0,08	0,20; 0,16	0,08; 0,57	0,19; 0,16
Estradiol	-0,15; 0,29	-0,25; 0,08	-0,18; 0,21	-0,17; 0,24
IGF-1	0,24*; 0,03	0,26*; 0,01	0,22*; 0,04	0,23; 0,07

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

FIGURA 74 a y b: Correlaciones entre la vitamina D y la BMD en parrilla costal.

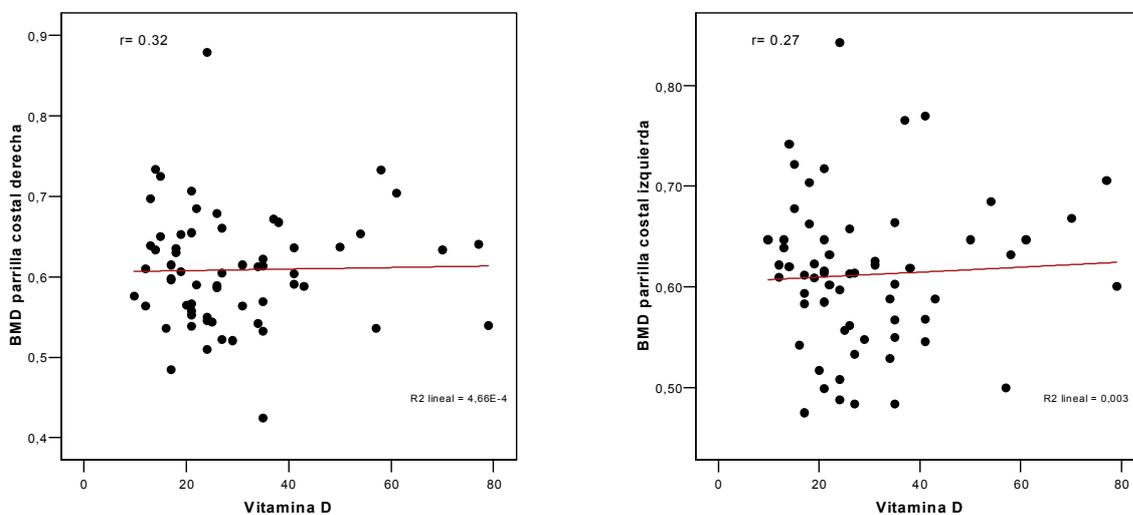


FIGURA 75: Correlación ente la vitamina D y la BMD en pierna izquierda.

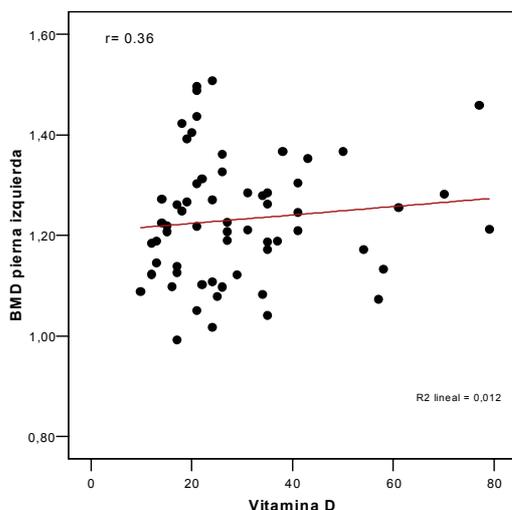
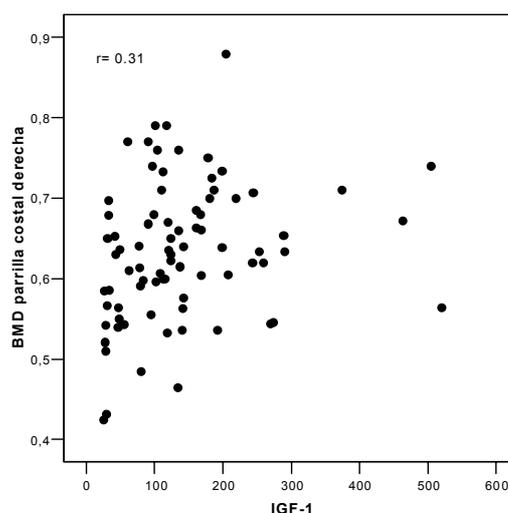
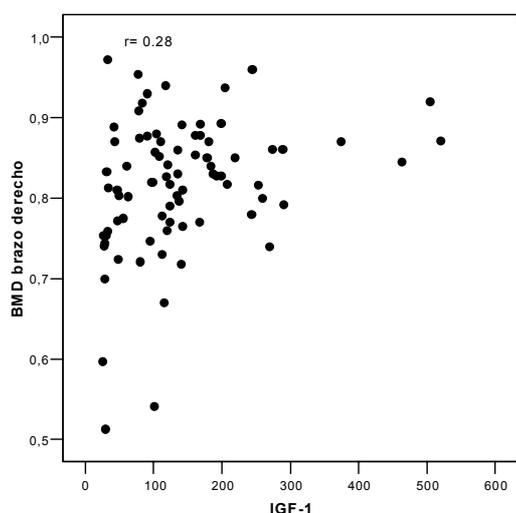


FIGURA 76 a y b: Correlaciones entre IGF-1 y la BMD en brazo derecho y parrilla costal derecha.



Por todo lo visto anteriormente concluimos que los niveles de hormonas que influyen sobre la síntesis ósea -IGF-1, vitamina D y testosterona- están claramente descendidas en nuestros pacientes con respecto a los controles, especialmente en los cirróticos y guarda relación con la función hepática. Estos resultados concuerdan con la disminución de la osteocalcina que hemos comentado previamente.

3. OSTEOPROTEGERINA Y CITOCINAS.

Como ya indicamos al inicio de este trabajo es el sistema de la osteoprotegerina (OPG) y RANKL a través del cual se ejercen la mayor parte de las acciones sobre el osteoclasto. Procede por lo tanto su análisis.

Como se muestra en la tabla 30 existen diferencias estadísticamente significativas entre cirróticos y no cirróticos en los niveles de osteoprotegerina.

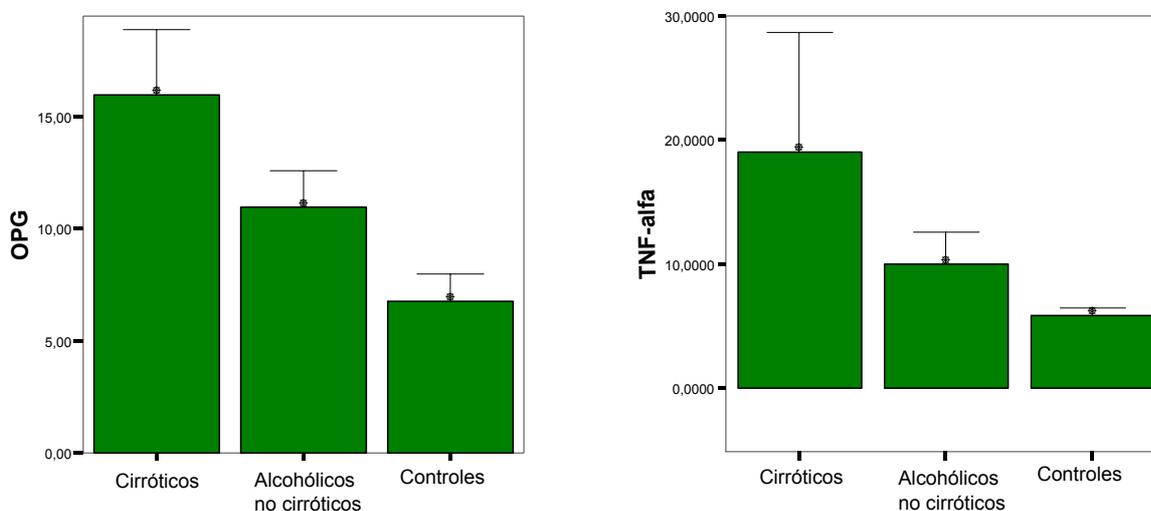
- ✓ Entre los cirróticos y los controles se encuentran diferencias significativas para la OPG y el TNF-alfa (figura 77 a y b).
- ✓ Entre los pacientes y los controles hay diferencias significativas en la osteoprotegerina, el TNF-alfa y la IL-6.

TABLA 30: Análisis de las citocinas en pacientes y controles.

	cirróticos	No cirróticos	t y p	Valor medio controles	f y p*
TNFa	19,02+/-22,92	10,03+/-8,99	1,85 p=0,07	5,82+/-1,77	7,71 p= 0,001
IL-6	8,46+/-7,10	6,90+/-4,91	1,13 p= 0,26	5,77+/-1,40	2,14 p= 0,12
IL-8	32,66+/-49,95	29,31+/-57,21	0,24 p= 0,81		
Osteop	15,97+/-7,03	10,96+/-5,45	3,38 p= 0,001	6,75+/-1,68	11,07 p= 0,000
RANKL	0,14+/-0,21	0,14+/-0,23	0,01 p= 0,98	0,08+/-0,07	0,50 p= 0,60

*Análisis de la varianza (ANOVA) entre los tres grupos: cirróticos, no cirróticos y controles.

FIGURA 77 a y b: Análisis del TNF-alfa y la OPG en pacientes y controles.



a. Función hepática con sistema OPG/RANKL y citocinas:

- ✓ Correlación indirecta altamente significativa entre la OPG y albúmina y la AP (figura 78 a y b).
- ✓ Correlación directa relevante entre el RANKL y la bilirrubina (figura 79).
- ✓ Correlación negativa débil entre la IL-6 y la albúmina.

TABLA 31: Correlaciones entre las citocinas y la función hepática.

	Albúmina	AP	Bilirrubina	Pugh
OPG	-0.36**; 0.001	-0.32**; 0.00	0.02; 0.81	-0.18; 0.36
RANKL	-0.06; 0.68	-0.05; 0.71	0.38**; 0.00	0.27; 0.25
IL-6	-0.23*; 0.03	-0.13; 0.25	-0.06; 0.56	-0.01; 0.95
IL-8	-0.14; 0.20	-0.08; 0.48	0.05; 0.63	-0.08; 0.68
TNF-a	-0.20; 0.08	-0.21; 0.06	-0.04; 0.71	-0.21; 0.31

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

FIGURA 78 a y b: Correlación entre OPG con albúmina y AP.

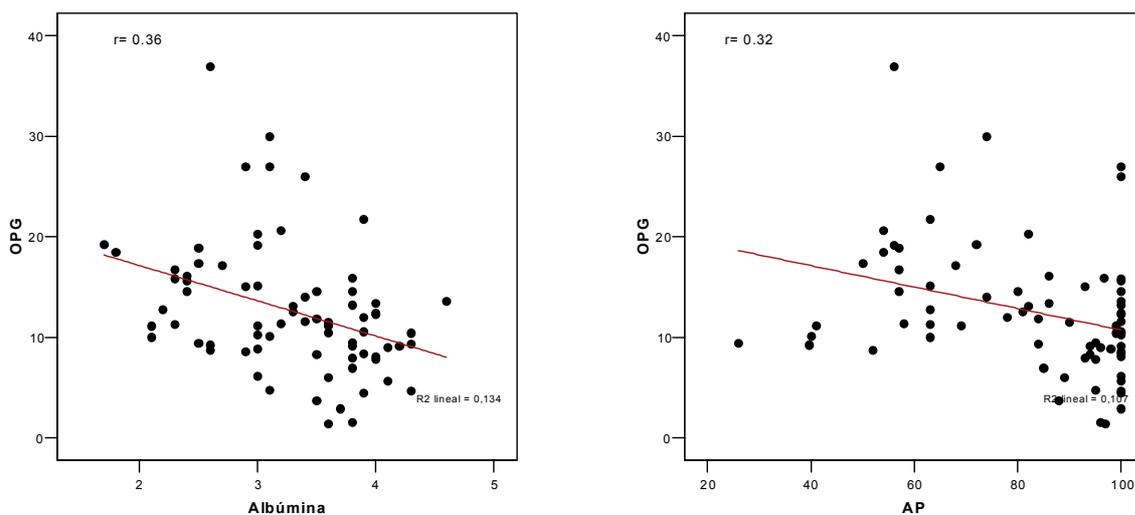
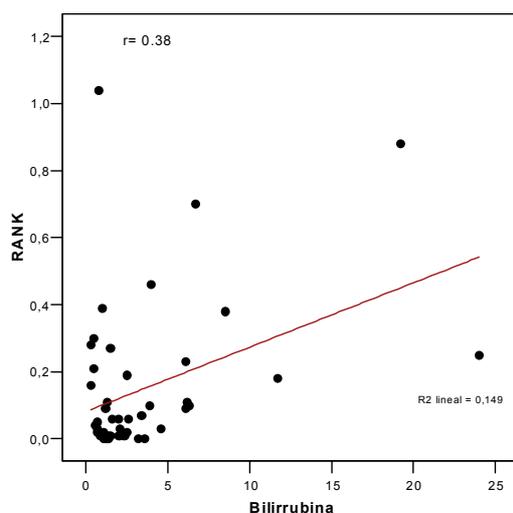


FIGURA 79: Correlación entre el RANKL y la bilirrubina.



El estudio de relación con los signos clínicos de función hepática revela diferencias estadísticamente significativas entre TNF-alfa y la ascitis (figura 80), así como entre encefalopatía y la IL-8 (figura 81), como se muestra en las siguientes tablas.

TABLA 32 a: Presencia de ascitis con sistema OPG/RANKL y citocinas.

	Ascitis	No ascitis	t y p
OPG	14.68+/-5.88	12.14+/-6.52	1.46 p= 0.15
RANKL	0.17+/-0.25	0.13+/-0.21	0.49 p= 0.62
IL-6	6.76+/-3.13	7.55+/-6.16	0.48 p= 0.63
IL-8	23.30+/-24.48	32.20+/-60.13	0.55 p= 0.57
TNF-alfa	20.70+/-10.94	26.79+/-10.27	2.27 p= 0.02

TABLA 32 b: Presencia de encefalopatía con sistema OPG/RANKL y citocinas.

	Encefalopatía	No encefalopatía	t y p
OPG	16.59+/-7.79	15.18+/-6.20	0.48 p= 0.63
RANKL	0.09+/-0.12	0.20+/-0.28	1.20 p= 0.24
IL-6	10.08+/-8.87	6.40+/-3.25	1.30 p= 0.20
IL-8	13.44+/-5.06	57.66+/-69.54	8.30 p= 0.03
TNF-alfa	16.89+/-13.14	22.00+/-32.82	0.52 p= 0.60

FIGURA 80: Presencia de ascitis y TNF-alfa.

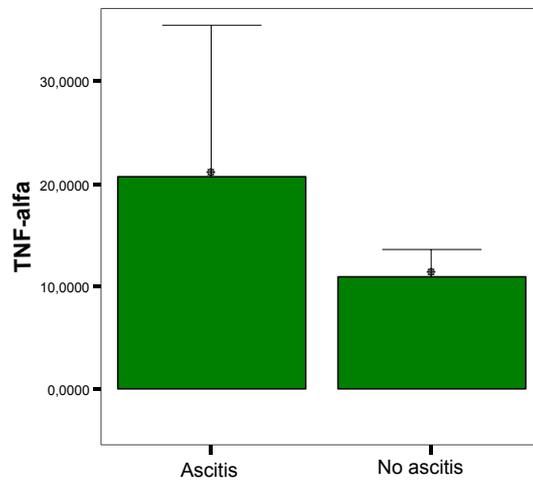
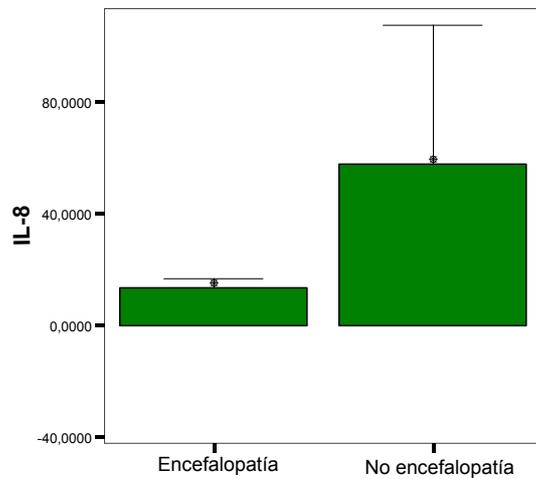


FIGURA 81: Presencia de encefalopatía e IL-8.



b. Inflamación hepática con sistema OPG/RANKL y citocinas:

- ✓ Correlación positiva débil entre la IL-6 y el GPT.
- ✓ Correlación directa débil entre la IL-8 con GOT y FA.

TABLA 33: Correlaciones entre las citocinas y las variables de inflamación hepática.

	GOT	GPT	FA
OPG	0.06; 0.56	0.03; 0.74	-0.17; 0.14
RANKL	0.03; 0.80	-0.08; 0.57	0.25; 0.08
IL-6	-0.14; 0.21	0.22*; 0.05	-0.15; 0.18
IL-8	0.23*; 0.04	0.08; 0.50	0.28*; 0.01
TNF-a	-0.10; 0.37	-0.07; 0.52	-0.22; 0.05

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

c. Alcoholismo con sistema OPG/RANKL y citocinas:

- ✓ Correlación directa entre la OPG y el TNF-alfa con el cociente GOT/GPT (figura 82).
- ✓ Correlación indirecta débil entre el VCM y el TNF-alfa.
- ✓ Correlación directa altamente significativa entre el tiempo de consumo con la OPG y el TNF-alfa (figura 83 a y b).

TABLA 34: Correlaciones entre las citocinas y las variables de alcoholismo.

	GOT/ GPT	VCM	GGT	T.Consumo	Gramos
OPG	0.24*; 0.03	-0.12; 0.28	0.03; 0.76	0.38**; 0.00	0.01; 0.87
RANKL	0.03; 0.84	-0.06; 0.66	0.28; 0.05	-0.03; 0.38	-0.06; 0.67
IL-6	0.00; 0.99	-0.17; 0.12	-0.05; 0.65	0.14; 0.19	0.20; 0.06
IL-8	0.01; 0.91	0.07; 0.51	0.13; 0.26	-0.04; 0.68	-0.11; 0.33
TNF-a	0.46**; 0.00	-0.23*; 0.03	-0.06; 0.57	0.32**; 0.00	-0.00; 0.98

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

FIGURA 82: Correlación entre TNF-alfa y el cociente GOT/GPT.

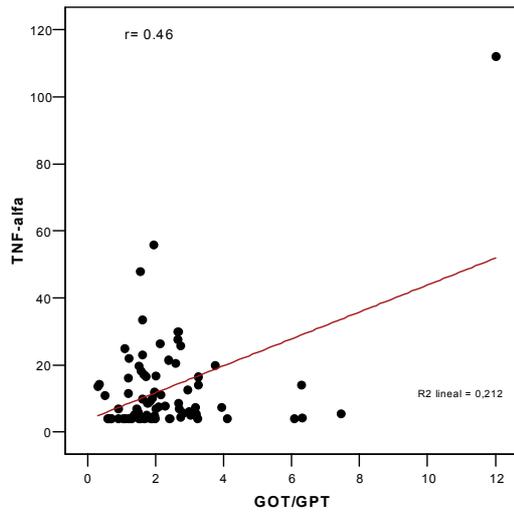
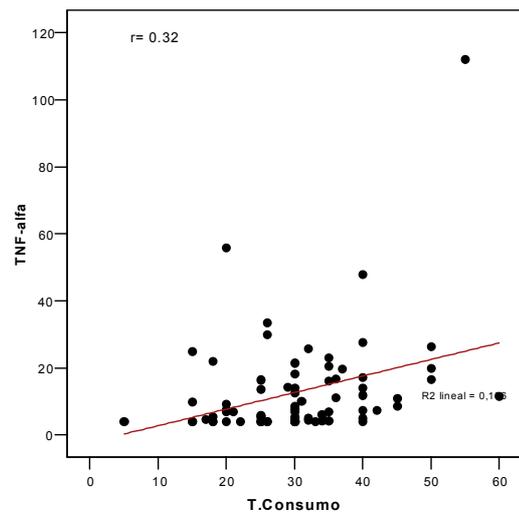
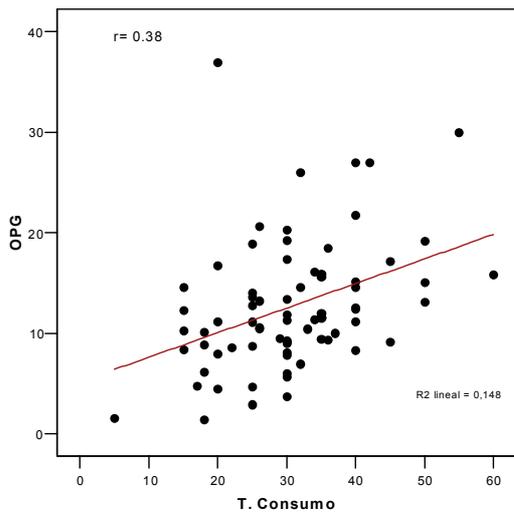


FIGURA 83 a y b: Correlaciones entre el tiempo de consumo con OPG y TNF-alfa.



d. Estado nutricional con sistema OPG/RANKL y citocinas:

- ✓ Correlación negativa débil entre el TNF-alfa y la dinamometría.
- ✓ Correlación positiva débil entre la OPG y la valoración nutricional subjetiva. Correlación muy significativa inversa entre la OPG y la dinamometría (figura 84).

TABLA 35 a: Correlaciones entre las citocinas y el estado nutricional.

	M. Magra	IMC	VNS
OPG	-0.15; 0.19	-0.22; 0.05	0.29*; 0.01
RANKL	-0.13; 0.37	0.03; 0.83	-0.18; 0.20
IL-6	-0.02; 0.84	-0.18; 0.11	0.19; 0.08
IL-8	0.04; 0.70	0.05; 0.63	-0.12; 0.30
TNF-a	-0.01; 0.87	-0.10; 0.36	0.19; 0.09

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

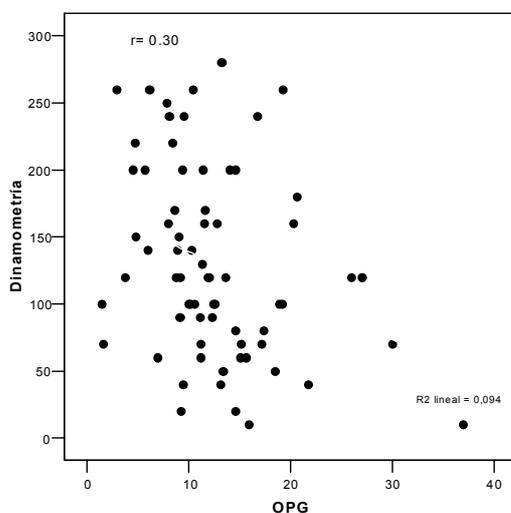
TABLA 35 b: Correlaciones entre las citocinas y el estado nutricional.

	Dinamómetro	Prealbúmina	M.Grasa
OPG	-0.30**; 0.01	-0.26; 0.05	-0.05; 0.67
RANKL	0.15; 0.29	-0.09; 0.58	0.08; 0.54
IL-6	-0.11; 0.33	-0.15; 0.23	-0.02; 0.81
IL-8	0.12; 0.30	-0.08; 0.50	0.14; 0.22
TNF-a	-0.30*; 0.01	-0.07; 0.55	-0.12; 0.29

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

FIGURA 84: Correlación entre la OPG y la dinamometría.



f. Marcadores de recambio óseo con el sistema OPG/RANKL y citocinas: al analizar las correlaciones entre la osteocalcina y el telopéptido C-terminal con las citocinas encontramos una correlación directa altamente significativa entre osteocalcina y el TNF-alfa (tabla 36 y figura 85).

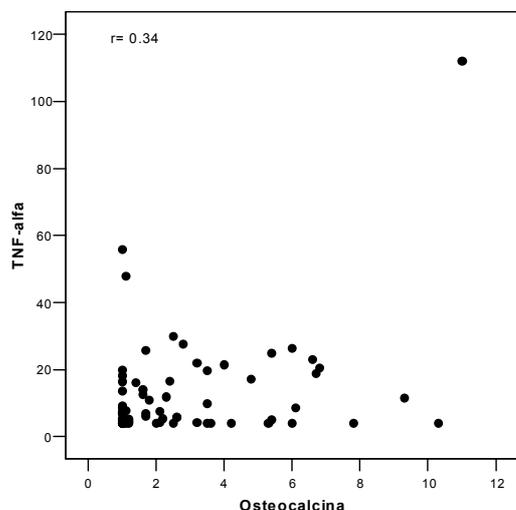
TABLA 36: Correlación entre osteocalcina y telopéptido C-terminal y el sistema OPG/RANKL y citocinas.

	OPG	RANKL	TNF-a	IL-6	IL-8
Osteocal.	-0.01; 0.88	0.03; 0.83	0.34**; 0.00	0.12; 0.29	-0.18; 0.13
Telopéptido	0.15; 0.23	-0.18; 0.24	0.11; 0.35	0.14; 0.18	-0.09; 0.47

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

FIGURA 85: Correlación entre osteocalcina y TNF-alfa.



f. Eje hormonal que gobierna el metabolismo óseo con el sistema OPG/RANKL y citocinas: en las correlaciones destaca:

- ✓ Correlación inversa y muy significativa entre la OPG y el IGF-1 (figura 86).
- ✓ Correlación negativa débil entre el IGF-1 y la IL-6.
- ✓ Correlación positiva débil entre la PTHi y la IL-6.

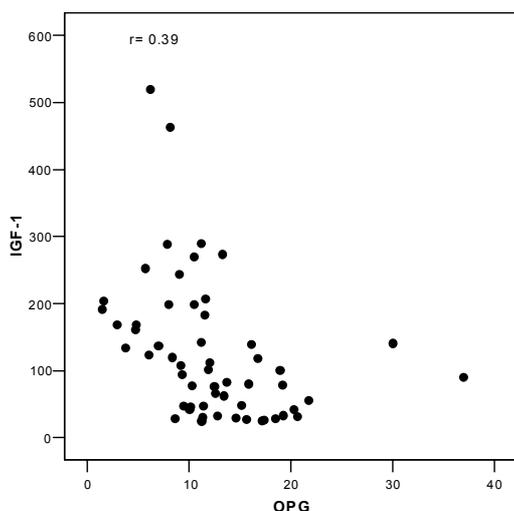
TABLA 37: Correlaciones entre las hormonas del metabolismo óseo y el sistema OPG/RANKL y citocinas.

	OPG	RANKL	IL-6	IL-8	TNF-a
IGF-1	-0.39**; 0.00	-0.11; 0.36	-0.23*; 0.02	-0.04; 0.75	-0.21; 0.11
Vitamina D	-0.09; 0.44	-0.06; 0.68	-0.01; 0.90	-0.01; 0.92	0.00; 0.99
T 4 I	-0.13; 0.25	0.15; 0.28	-0.11; 0.34	-0.02; 0.85	-0.09; 0.42
PTH i	0.01; 0.91	-0.08; 0.57	0.31*; 0.00	0.01; 0.88	-0.09; 0.41
Cortisol	-0.09; 0.94	0.03; 0.82	0.10; 0.00	-0.12; 0.32	0.07; 0.56
Testosterona	-0.18; 0.20	0.07; 0.66	-0.18; 0.09	-0.03; 0.78	-0.17; 0.21
Estradiol	0.28; 0.05	-0.09; 0.60	-0.10; 0.46	0.04; 0.74	0.07; 0.59

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

FIGURA 86: Correlación entre el IGF-1 y la osteoprotegerina.



g. BMD y osteoporosis con sistema OPG/RANKL y citocinas: no hay diferencias estadísticamente significativas como se refleja en las siguientes gráficas en lo que respecta a la osteoporosis (tablas 38 a y b). Con la BMD encontramos una correlación inversa muy significativa entre el TNF-alfa y la BMD en parrilla costal izquierda (tabla 39 a y figura 87) y una inversa entre la OPG y la BMD en dicha localización.

TABLA 38 a: Análisis de la osteoporosis en cualquier localización y el sistema OPG/RANKL y citocinas.

Cualquier Local.	Normal	Osteoporosis	t y p
TNF-a	12,39+/- 18,53	14,16+/- 10,22	0,46 p= 0,64
II-6	6,60+/- 5,39	8,31+/-6,25	1,26 p= 0,21
II-8	30,06+/- 61,93	29,23+/- 45,87	0,05 p= 0,95
OPG	11,87+/- 6,65	13,14+/- 6,03	0,81 p= 0,41
RANKL	0,13+/- 0,23	0,14+/- 0,21	0,14 p= 0,88

TABLA 38 b: Análisis de la osteoporosis en el triángulo de Ward y el sistema OPG/RANKL y citocinas.

Ward	Normal	Osteoporosis	t y p
TNF-a	12,99+/- 18,09	13,31+/- 9,90	0,08 p= 0,93
IL-6	6,90+/- 5,77	8,01+/- 5,81	0,78 p= 0,43
IL-8	28,56+/- 60,05	31,93+/- 48,05	0,25 p= 0,80
OPG	12,01+/- 6,72	8,01+/- 5,81	0,65 p= 0,51
RANKL	0,13+/- 0,23	0,14+/- 0,21	0,14 p= 0,88

TABLA 39 a: Correlaciones entre la BMD y el sistema OPG/RANKL y citocinas.

	Larmbmd	Rarmbmd	Lribmd	Rribbmd
OPG	-0,10; 0,40	-0,11; 0,35	-0,29*; 0,01	-0,13; 0,26
RANKL	-0,06; 0,68	0,07; 0,60	0,25; 0,08	-0,06; 0,68
TNF-a	-0,05; 0,66	0,00; 0,99	-0,35**; 0,00	-0,17; 0,15
IL-6	0,02; 0,81	-0,45; 0,21	-0,18; 0,11	0,04; 0,69
IL-8	-0,04; 0,72	-0,05; 0,62	0,02; 0,84	-0,02; 0,83

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

**La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral)

TABLA 39 b: Correlaciones entre la BMD y el sistema OPG/RANKL y citocinas.

	Thspinebmd	Lspinebmd	Pelvisbmd
OPG	0,08; 0,49	-0,02; 0,86	-0,13; 0,27
RANKL	-0,08; 0,59	0,02; 0,87	0,06; 0,67
TNF-a	0,14; 0,23	-0,02; 0,84	-0,04; 0,68
IL-6	-0,01; 0,88	-0,06; 0,55	-0,10; 0,38
IL-8	-0,00; 0,95	-0,10; 0,38	-0,09; 0,41

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

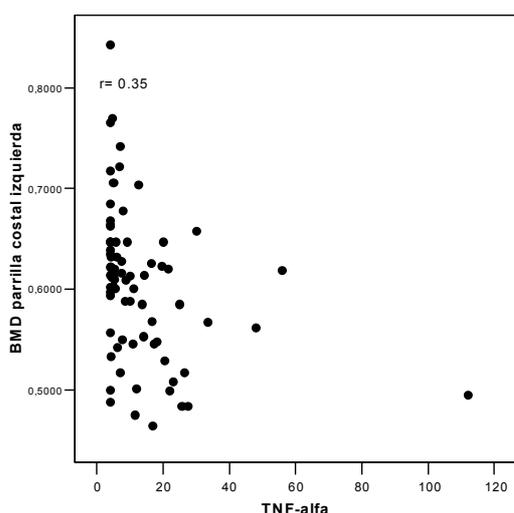
TABLA 39 c: Correlaciones entre la BMD y el sistema OPG/RANKL y citocinas.

	Llegbmd	Rlegbmd	Subtotalbmd	Totalbmd
OPG	-0,04; 0,74	-0,11; 0,33	-0,00; 0,95	-0,06; 0,60
RANKL	0,13; 0,35	0,12; 0,38	-0,01; 0,90	0,06; 0,68
TNF-a	0,06; 0,57	0,05; 0,65	0,01; 0,91	0,06; 0,58
IL-6	-0,05; 0,62	-0,09; 0,44	0,18; 0,10	-0,08; 0,44
IL-8	-0,00; 0,97	0,03; 0,74	-0,04; 0,70	-0,06; 0,58

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

FIGURA 87: Correlación entre el TNF-alfa y la BMD en parrilla costal izquierda.



La osteoprotegerina está elevada en los pacientes cirróticos. Con el fin de discernir de qué parámetro depende procedimos a realizar un análisis multivariante entre osteoprotegerina y las variables de función e inflamación hepática, el alcoholismo y el estado nutricional. Obtuvimos una relación independiente con la actividad de protombina primero (B= 0.757) y con la bilirrubina después (B= 0.488). Cuando se realiza añadiendo la edad continua manteniendo una relación independiente primero con la actividad de protombina (B= 0.43) y en segundo lugar pasa a ser la edad (B= 0.38).

Por lo tanto el aumento de la OPG en los pacientes cirróticos depende de la función hepática y sólo en segundo lugar de la edad.

h. Relación entre el sistema OPG/RANKL y las citocinas: en el estudio de correlaciones encontramos una correlación directa y altamente significativa entre la OPG y la IL-6 y entre el TNF-alfa con la OPG y la IL-6, como se muestra en las siguientes figuras.

FIGURA 88: Correlación entre OPG e IL-6.

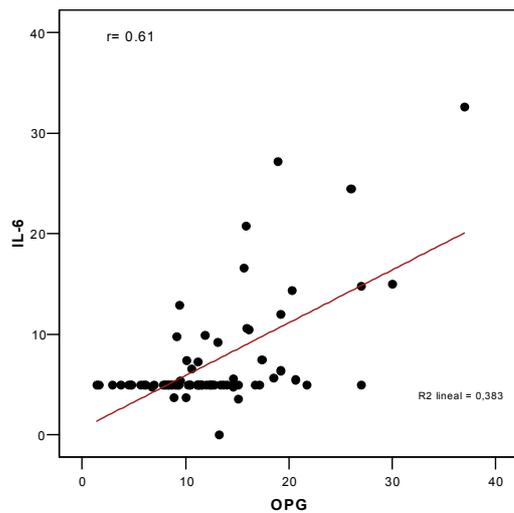
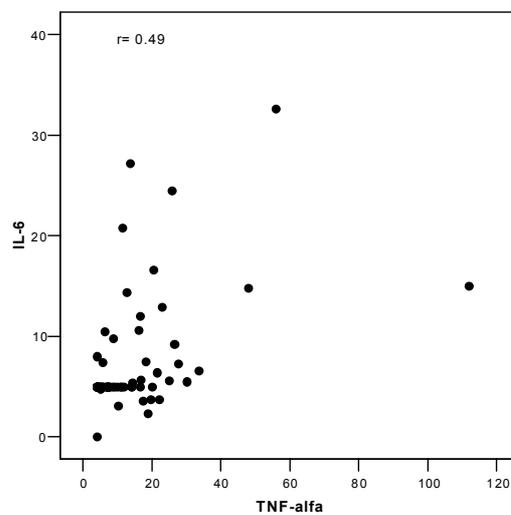
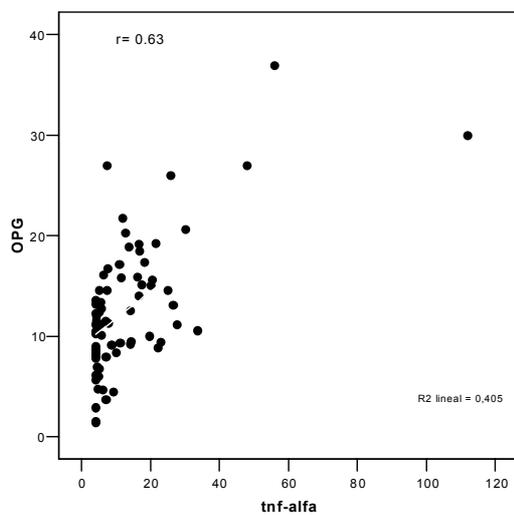


FIGURA 89 a y b: Correlaciones entre TNF-alfa con OPG e IL-6.



Por último mostramos en la siguiente tabla el comportamiento de los iones bivalentes en nuestros pacientes.

TABLA 40: Análisis de los iones en los pacientes.

	Cirróticos	No cirróticos	t y p
Calcio	8,23+/- 0,70	9,11+/- 0,68	5,32 p= 0,000
Fósforo	3,25+/- 0,94	3,52+/- 0,87	1,16 p= 0,20
Magnesio	1,71+/- 0,59	1,82+/- 0,45	0,93 p= 0,35
Calciuria	101,40+/- 80,40	155,12+/-114,26	2,34 p= 0,02
Fosfaturia	409,97+/-387,18	335,20+/-377,28	0,78 p= 0,43
Magnesiuria	69,61+/-39,26	66,92+/-59,82	0,18 p= 0,85
Fe calcio	0.13+/- 0.14	0.12+/- 0.09	0.48 p= 0.63
Fe fósforo	0.43+/- 0.63	0.28+/- 0.38	1.26 p=0.21
Fe magnesio	0.09+/- 0.07	0.06+/-; 0.09	1.26 p= 0.21

V. DISCUSIÓN.

La osteopatía del paciente alcohólico obedece como expusimos previamente a múltiples mecanismos que incluyen entre otros a la alteración de las hormonas sexuales. Además la masa muscular y la actividad física influyen positivamente sobre la masa ósea. Estas dos razones justifican el que hayamos seleccionado únicamente varones.

El método actualmente más en boga para determinar la masa ósea es la densitometría ósea determinada por DEXA. Este método tiene el inconveniente de evaluar como normales valores de BMD obtenidos de áreas con fenómenos artrósicos, en los que la osteoesclerosis secundaria al proceso degenerativo contrarresta la existencia de una osteoporosis real. Esto es un hecho que ocurre con cierta frecuencia sobre todo en columna lumbar, y cuando hay esclerosis sacroilíaca, en pelvis (Myers et al, 1994 y Laitinen et al, 1991). Además la diferente actividad física y el grado de sedentarismo pueden artefactar los resultados de BMD en aquellas partes del esqueleto que soportan nuestro peso (Fluckey et al, 2002 y Oganov et al, 2003) o son sometidas a mayor ejercitación muscular (Kudlac et al, 2004, Devine et al, 2004, Nevill et al, 2004 y Nordstrom et al, 2005). Por estas razones hemos decidido analizar en el presente estudio la BMD en múltiples niveles incluyendo áreas ajenas a cualquiera de los factores antes mencionados.

Todos nuestros pacientes eran bebedores intensos de más de 25 años de evolución y aproximadamente una tercera parte eran cirróticos. Encontramos como hemos expresado en la tabla 3 que los pacientes alcohólicos tienen menor densidad mineral ósea que los controles en todas las regiones analizadas salvo en la columna torácica. Al analizar la frecuencia relativa de osteopenia/osteoporosis en el triángulo de Ward, siguiendo los criterios de la O.M.S. (Consensus Development Conference 1993), encontramos osteoporosis en el 33,8% de nuestros pacientes y osteopenia en el 37,7%. Definiendo como osteoporóticos aquellos pacientes que presentaban un Tscore inferior a $-2,5$ en alguna de las localizaciones analizadas la encontramos en un 40,26%. Por lo tanto y en concordancia con otros autores (Diamon et al, 1986 y 1989, Bilke et al, 1985, Lalor et al, 1986, Crilly et al, 1988, Clark MK et al, 2003, Kim et al, 2003 y Pumarino et al, 1996) la pérdida de masa ósea es un hallazgo común en el paciente alcohólico crónico.

Además encontramos que la prevalencia de osteopenia/osteoporosis y el descenso del BMD era más acusado en cirróticos que en no cirróticos. De nuevo este hallazgo concuerda con el de Ormarsdottir et al (2002 y 1999), Escalante Boleas et al (2002) y González Sanz-Agero et al (1998); incluyendo un estudio realizado en nuestro servicio sobre 181 pacientes (Santolaria et al, 2000). Esta diferencia no es solo evidente en lo que respecta a los valores medios del BMD sino también al considerar los criterios de la O.M.S. para definir osteopenia y osteoporosis. Así, un 56% de cirróticos, pero sólo un 23,08% de no cirróticos tenían osteoporosis en el triángulo de Ward, como se expresa en la tabla 1 y un 56% de cirróticos pero sólo un 32,7% de no cirróticos presentaba un Tscore inferior a $-2,5$. En el presente estudio también hemos encontrado que la pérdida de masa ósea guarda relación con la función hepática tanto por los datos bioquímicos (albúmina, actividad de protombina y bilirrubina) como clínicos (ascitis y encefalopatía). Además había diferencias significativas en los valores de albúmina, actividad de protombina, bilirrubina e índice de Pugh al comparar pacientes osteoporóticos con no osteoporóticos en el triángulo de Ward o cuando eran calificados como osteoporóticos o no osteoporóticos si presentaban algún Tscore inferior a $-2,5$. Por lo tanto, la pérdida de masa ósea del paciente alcohólico guarda relación con el deterioro de la función hepática. Un resultado parecido ha sido encontrado por Ormarsdottir et al (2002).

Con respecto a la intensidad del alcoholismo hemos observado que la pérdida de masa ósea guarda relación con el tiempo de consumo pero no con la cantidad media de la ingesta referida por el paciente. No obstante es necesario matizar que sólo la determinación de la masa ósea en parrilla costal es la que guarda relación con los años de ingesta. Ello no resta en absoluto importancia al resultado ya que la parrilla costal es una estructura ósea poco dependiente de la actitud antigravitatoria y de la actividad física, por lo que su alteración refleja realmente la existencia de una osteopatía subyacente. El hallazgo de una relación significativa entre el VCM y la BMD corrobora lo anteriormente dicho. La relación entre intensidad del alcoholismo y gravedad de la osteopatía ha sido analizada por Pumarino et al (1996), Laitinen et al (1992b) Medras y Jankowska (2000), concordando nuestros resultados. González-Calvin et al

(1993) encuentran sin embargo relación también con la cuantía a parte de la duración.

Son diversos los mecanismos que condicionan la aparición de osteopenia en el paciente alcohólico. Por una parte el alcohol “per se” altera el metabolismo del calcio afectado a la absorción intestinal y provocando hipercalciuria con la consiguiente hipocalcemia y el hiperparatiroidismo compensador. En nuestro estudio los valores de PTH eran más bajos en pacientes que en controles por lo que es improbable que este mecanismo esté jugando un papel relevante en los resultados expuestos. Otros autores han encontrado PTH normal (Labib et al, 1989, Takahashi et al, 1991 y Schneider et al, 2000), baja (González Sanz-Agero et al, 1998, Sarli et al, 1994, Torizumi et al, 1988, Manfredini et al, 1992, y Lindholm et al, 1991) o aumentada (Bilke et al, 1993, Laitinen et al, 1991a y Kirsch et al, 1990) en pacientes alcohólicos. No existe por lo tanto concordancia en la literatura respecto a este tema. Sin embargo debemos destacar que aquellos pacientes con osteoporosis en el triángulo de Ward o en alguno de los puntos estudiados tenían niveles de PTH superiores a la de los pacientes sin osteoporosis, lo que sugiere un aumento de la reabsorción en este subgrupo de pacientes. También la calcemia era ligeramente inferior en los pacientes cirróticos y en aquellos que presentaban osteoporosis, en concordancia con los niveles de PTH, que estaría más elevada para compensar una hipocalcemia mayor. Tal vez la respuesta ósea del alcohólico sea heterogénea, existiendo en aquel subgrupo con afectación ósea más intensa un incremento de la actividad reabsortiva no compartido por el resto de pacientes. De hecho no todos los autores encuentran que en la osteopenia del alcohólico influya un aumento de reabsorción ósea sino más bien una defectuosa síntesis (una osteoporosis de bajo recambio), especialmente cuando hay malnutrición asociada (Ilich et al, 2003, Ryle et al, 1984 y Santolaria et al, 2000).

La vitamina D también se altera en el paciente alcohólico. Por una parte puede haber defectuosa ingesta (Boyd et al, 1981, Pitts et al, 1986 y Manari et al, 2003) y, de hecho en nuestro estudio un 66.7% de pacientes refería ingestas deficientes. No obstante no encontramos diferencias significativas en los niveles de vitamina D entre pacientes con alimentación defectuosa o no, al

igual que Paliard et al (1983). Por otra parte es frecuente en el alcohólico la insuficiencia pancreática relativa, situación que afecta a la absorción de vitamina D, que como vitamina liposoluble necesita del concurso tanto de sales biliares como de la secreción pancreática. Una manera indirecta de evaluar esto es mediante la valoración nutricional (VNS), la masa magra y la masa grasa. En nuestros pacientes es de destacar en este sentido una correlación positiva entre la masa magra total y la vitamina D, como se puede observar en la figura 72.

Un tercer mecanismo por el cual se vería alterada la vitamina D es por insuficiencia hepática, aunque hemos de decir que diversos estudios llevados a cabo en cirróticos no demuestran déficit de 1,25 (OH)₂ D₃ (Diamond et al, 1989). En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas entre cirróticos y no cirróticos, pero sí, y marcada, al comparar pacientes y controles, en concordancia con otros autores como González Sanz-Agero et al (1998). Además hubo una relación estrecha entre niveles de vitamina D y masa ósea en diversos niveles lo que apoya que posiblemente el déficit de esta vitamina juegue un papel en la osteopenia de estos pacientes.

El alcohólico crónico presenta con una frecuencia que llega a alcanzar el 60% en algunas series (Martin y Peters 1985, Fdez Solá et al, 1995, Urbano-Márquez et al, 1988, Romero et al, 1994, Conde Martel 1992 y Preedy et al, 1999) miopatía crónica caracterizada por atrofia muscular y disminución de fuerza que llega a ser en ocasiones incapacitante. Se conoce desde hace tiempo que la fuerza muscular y la actividad física ejercen un efecto positivo sobre el hueso, promoviendo un aumento de la masa ósea. Además del efecto del alcohol sobre el músculo, el alcohólico crónico presenta desnutrición calórico-proteica que también repercute negativamente sobre la masa y fuerza musculares (Hickish et al, 1989), lo que a su vez revierte de nuevo en alteraciones óseas. Es necesario por ello valorar la masa muscular (evaluado en nuestro estudio como masa magra según análisis de composición corporal por densitometría), la fuerza (dinamometría) y también la masa grasa pues hay estudios que indican que la obesidad ejerce un efecto protector sobre el hueso (Kirchengast et al, 2002 y Tarquini et al, 1997); y la que la pérdida de peso conduce a un descenso del BMD (Chao et al, 2000, Ricci et al, 2001 y Jensen et al, 2001). Hemos incluido por su sencillez y reproducibilidad la VNS

(Hernández Plasencia et al, 1991 y Tormo et al, 1994), que permite estimar globalmente a la cabecera del paciente el estado nutricional.

De acuerdo con lo previamente referido hemos encontrado una relación estrecha entre todos los datos antropométricos y el BMD en todos los niveles. La fuerza también se comporta de una forma similar, aún cuando la relación con la BMD en lugares como la columna dorsolumbar y costillas no alcanza el nivel de significación estadística. Queremos destacar la estrecha relación del pliegue tricípital con la BMD en diversos lugares como se ve en la tabla 12 (a, b y c).

El pliegue tricípital refleja la cantidad de grasa y las relaciones obtenidas hay que evaluarlas de la misma manera que las obtenidas del análisis de la cantidad de grasa corporal mediante el DEXA. La relación de la obesidad con la masa ósea parece no sólo depender del efecto gravitatorio sobre el hueso sino también del efecto hormonal y eventualmente de la relación de determinadas adipocinas con el metabolismo óseo (Thomas et al, 2001, Lenchik et al, 2003, Kontogianni et al, 2004, Santolaria et al, 2003 y Coen, 2004). Como se sabe los andrógenos débiles se convierten en estrógenos en la periferia, en el tejido graso, fenómeno particularmente acusado en el cirrótico (Van Steenbergen et al, 1993). De hecho en nuestro estudio existe una relación significativa entre niveles de estradiol y masa grasa particularmente evidente en los no cirróticos.

El estradiol y la testosterona influyen positivamente sobre la masa ósea. El paciente cirrótico además de un aumento de la conversión periférica de andrógenos débiles en estrógenos presenta otras importantes alteraciones de las hormonas sexuales. Por una parte existe un hipogonadismo, al parecer dependiente directamente de la ingesta etílica y que tiene un doble componente ya que junto a un descenso primario de la testosterona existe un déficit relativo de LH/FSH, sugiriendo un trastorno hipotálamo-hipofisario asociado (Van Thiel et al, 1981, Martínez Riera et al, 1995, González Reimers et al, 1994 y Zietz et al, 2003). Los niveles de testosterona en nuestro estudio estaban claramente descendidos en cirróticos y algo menos en alcohólicos, pero no guardaban prácticamente relación con la masa ósea. Diversos autores han analizado tanto en estudios clínicos como experimentales el papel del

déficit de testosterona en la osteopatía del alcohólico (Medras y Jankowska, 2000 y Markianos et al, 1987). En la mayoría de ellos no se encuentra relación, aunque en un estudio experimental realizado por nuestro grupo (Molina Pérez et al, 2000), sí se encontró relación entre osteopenia y disminución de testosterona.

Los estrógenos por su parte también se ven alterados en la hepatopatía alcohólica pues junto a una mayor producción periférica existe un defectuoso catabolismo hepático (Van Thiel et al, 1976). Los estrógenos ejercen un bien conocido efecto protector de la masa ósea, por lo que cabría esperar que en los cirróticos guardara una relación inversa con la prevalencia de osteoporosis. Tal vez por eso en nuestro estudio no se encuentra relación entre estrógenos y descenso del BMD: si éste guarda relación con el deterioro de la función hepática que a su vez condiciona el hiperestrogenismo puede entenderse que ambos efectos se contrarresten.

La malnutrición y el IMC guardan estrecha relación con otra hormona de síntesis hepática que es el IGF-1, a su vez íntimamente relacionada con el metabolismo óseo (Ertugrul et al, 2003). En nuestro estudio había una clara diferencia entre cirróticos por un lado que tenían niveles muy descendidos del IGF-1, en comparación tanto con no cirróticos como con controles, no había diferencias entre éstos y los no cirróticos. Este resultado concuerda plenamente con lo que acabamos de referir y concuerda con lo referido en la literatura por numerosos autores como Wyzantiadis et al (2003), Ormarsdottir et al (2001) y Santolaria et al (1995). Como era de esperar además el IGF-1 guarda relación con la función hepática, y en nuestro estudio la buena relación entre IGF-1 y BMD en diferentes niveles apoya el efecto osteosintético de esta hormona, también encontrado por Santolaria et al (2000), Gallego-Rojo et al (1998), Nedic et al (2000), Kratzsch et al (1995) y Donaghy et al (1995). Como era de esperar los pacientes con osteoporosis presentaban niveles del IGF-1 inferiores a los no osteoporóticos tanto al valorar esta patología en el triángulo de Ward como en cualquier otro nivel.

Otras hormonas que pueden alterarse en el alcohólico crónico y pueden relacionarse potencialmente con el hueso son el cortisol y las hormonas tiroideas. Está descrito el hipercortisolismo en el alcohólico generando el

conocido pseudocushing del alcohólico (Lamberts et al, 1979 y Medras et al, 2000). Cursa con ligera elevación de los niveles de cortisol pero con signos físicos desproporcionadamente manifiestos de Síndrome de Cushing. El exceso de cortisol es causa comúnmente admitida de osteoporosis por lo que cabría esperar que jugara un papel su alteración en la población estudiada. Sin embargo en nuestra serie ni los niveles de cortisol están patológicamente elevados ni existe relación alguna entre cortisol plasmático y masa ósea. Este resultado concuerda con la mayoría de los autores que han estudiado esta relación como Laitinen et al (1990).

Con respecto al eje tiroideo está descrito en el alcohólico crónico una situación similar a la de la alteración del eje gonadal. Por una parte la insuficiencia hepática genera una menor conversión periférica de T4 en T3 (Mc Connon et al, 1972, Faber et al, 1981, Nomura et al, 1975 y Borzio et al, 1983) y los procesos crónicos (entre los que la hepatopatía alcohólica no es una excepción) se acompañan de un aumento de la rT3 (Chopra et al, 1974, Chopra et al, 1975 y Kaptein et al, 1981). También se ha postulado que aún en presencia de niveles normales de hormona, el etanol es capaz de provocar un estado hipertiroideo tal vez por medio de un aumento de los receptores hepatocitarios para las hormonas tiroideas (Szilagy et al, 1983) y la hormona libre intrahepatocitaria podría aumentar al provocar el alcohol un descenso de la unión intracelular de hormona tiroidea. Además Kvetny y Matzen (1991) han encontrado un aumento de receptores nucleares para T3 en células mononucleares de pacientes con cirrosis hepática, que podrían justificar que pese a una T3 baja haya eutiroidismo clínico o en otros casos rasgos de hipertiroidismo. Una situación de hipertiroidismo se acompaña de osteoporosis, en la que puede influir la miopatía y un aumento del recambio óseo con incremento del catabolismo proteico. En nuestro estudio, como otros muchos autores no hemos encontrado aumento de los niveles totales de hormona tiroidea ni tampoco relación alguna entre BMD y niveles de T4 por lo que no parece que las alteraciones tiroideas jueguen papel alguno en la osteopatía del cirrótico.

En 1997, Simonet et al (1997) y Yasuda et al, (1998) aíslan una nueva proteína, la osteoprotegerina, sintetizada fundamentalmente por osteoblastos pero también por otras muchas células como hepatocitos y linfocitos T, que parece jugar un papel relevante en el metabolismo óseo particularmente en la reabsorción ósea. La osteoprotegerina se une al RANKL y evita de esta manera que este ligando transmita al osteoclasto señales de activación mediadas por el RANK (Hsu et al, 1999). El hallazgo más notable en relación con el sistema osteoprotegerina/RANKL (OPG/RANKL) es que la mayor parte de las hormonas que actúan sobre el hueso lo hacen modulando este dúo. Esto es cierto para estrógenos (Yano et al, 1999), PTHi (Lee y Lorenzo, 1999, Locklin et al, 2001, Fu et al 2002 y Huang et al, 2004), vitamina D (Tian y Huang, 2004, y Suda et al, 2003) y cortisol (Brandstrom et al, 1998 y Lee y Lorenzo, 1999); hormonas todas ellas, que como hemos comentado, se alteran en los enfermos alcohólicos, hecho que hemos constatado también en el presente estudio. Por ello resulta de enorme interés determinar el comportamiento del sistema OPG/RANKL en esta entidad. Que sepamos no existe ningún estudio realizado con el objetivo de analizar el papel de la OPG/RANKL en la hepatopatía etílica. Sí existen algunos trabajos en cirrosis no alcohólica. Así Szalay et al (2003), encuentran en pacientes con cirrosis biliar primaria niveles elevados de OPG, que no guardaban sin embargo relación con el BMD, y niveles descendidos de RANKL. Esta elevación aparentemente paradójica de la OPG se ha interpretado como el resultado de un mecanismo compensador de una situación en la que está incrementada el recambio óseo. En el mismo estudio encuentran también una elevación de la OPG en hepatitis crónica activa por VHC que tampoco guarda relación con la masa ósea. En nuestro estudio hemos encontrado un resultado similar. Los niveles de OPG estaban elevados en la hepatopatía alcohólica y guardaban una relación escasa con el BMD. Otros autores también han encontrado aumento de la OPG en procesos que cursan con pérdida de masa ósea como osteodistrofia renal (Haas et al, 2002 y Avbersek et al, 2002) artritis reumatoide (Vanderborght et al, 2004 y Feuerherm et al, 2001), enfermedad de Cushing y pacientes HIV (Ueland et al, 2001), en hipertiroidismo (Amato et al, 2004), anorexia nerviosa (Misra et al, 2003), enfermedad de Wilson (Hegedus et al, 2002) e incluso en pacientes con edad avanzada. (Kudlacek et al, 2003 y Liu

et al, 2004). La hipótesis, por lo tanto, de que la OPG se eleva como respuesta compensatoria a una situación de excesiva reabsorción ósea parece pues posible, enmarcándose nuestro estudio en esta serie de trabajos.

Aún cuando los niveles de RANKL estaban ligeramente elevados en los pacientes alcohólicos y cirróticos comparado con los controles las diferencias no eran estadísticamente significativas. En los citados trabajos sobre pacientes con cirrosis biliar primaria y hepatitis crónica activa por VHC los niveles de RANKL estaban más bajos de forma significativa que en el grupo control, aunque si analizamos los datos pormenorizadamente los valores tanto de los controles como de los pacientes son similares a los obtenidos en nuestro estudio. Por tanto, los niveles de RANKL –que actuaría como un receptor soluble del TNF-alfa- no se modifican sustancialmente (especulando, tampoco habría una razón teórica que justificara una modificación de sus niveles si lo importante es evitar su activación, cosa que se logra mediante la OPG).

La elevación de OPG en nuestro estudio guardó relación con el deterioro de la función hepática. Es interesante constatar que en el análisis multivariante por pasos sucesivos hayan sido la actividad de protombina y la bilirrubina los únicos parámetros que mostraron una relación independiente con la misma. Al introducir el factor edad, la primacía del deterioro de la función hepática continúa observándose, ya que es primero la protombina y luego la edad los parámetros con relación independiente sobre OPG. Este análisis multivariante concuerda con lo que hemos venido diciendo: a mayor deterioro de la función hepática menor BMD y a mayor edad mayor OPG, también quizá por menor BMD y en concordancia con los resultados antes mencionados de Kudlacek et al (2003) y Liu et al (2004).

También es de destacar la relación inversa entre niveles de OPG y fuerza muscular –también explicable por la relación entre fuerza muscular y masa ósea-. El mismo hilo de pensamiento permite que expliquemos la relación obtenida entre OPG y otros parámetros nutricionales como la VNS y niveles de prealbúmina ya que éstos también guardan relación con la masa ósea.

La OPG guarda una relación inversa altamente significativa con los niveles del IGF-1. Esta hormona es uno de los principales factores que influyen positivamente en la síntesis ósea. El hallazgo de una relación inversa sugiere de nuevo una función “protectora” de la elevación de la OPG en nuestros

pacientes. No deja de ser sin embargo paradójico que una citocina como la OPG de síntesis osteoblástica guarde relación inversa con un activador del osteoblasto como es el IGF-1. Un marcador bioquímico de actividad osteoblástica, la osteocalcina, no guarda relación en nuestro estudio con la OPG. Esto no ocurre así en otros trabajos donde existe una correlación positiva entre OPG y osteocalcina (Indridason et al, 2004).

La relación inversa con el IGF-1 y con la función hepática sugiere que tampoco es el hepatocito la fuente de los niveles elevados de OPG. Como señalamos antes otras células como el linfocito T –al que cada vez se le da mayor importancia como fuente de OPG- sea tal vez el responsable de la elevación observada en la hepatopatía alcohólica, aunque esto es especulativo.

Los niveles de telopéptido C-terminal estaban elevados en nuestros pacientes sugiriendo que en ellos la destrucción ósea estaba incrementada. Simultáneamente la osteocalcina estaba descendida, lo que da a entender que la síntesis ósea estaba disminuida, aseveración que se ve reforzada al considerar los bajos niveles de vitamina D y del IGF-1. Es decir, parece que la osteoporosis de nuestros pacientes obedece tanto a una defectuosa síntesis como a un incremento de reabsorción. La osteoprotegerina ejercería su acción fundamentalmente sobre el osteoclasto, impidiendo su activación. Por eso sería esperable el hallazgo de una relación entre OPG y telopéptido C-terminal, ya que los niveles de esta variable expresa el grado de destrucción ósea. Sin embargo esta relación no existe como tampoco la encontramos ni con la PTHi ni con el cortisol, hormonas ambas estimulantes del osteoclasto. Estos resultados junto con las observaciones previamente referidas en la literatura abren el interrogante de la forma en la que actúa la OPG y cual es su mecanismo activador.

Diversas citocinas como el TNF-alfa, IL-6 (Tsangari et al, 2004), IFN-gamma y GM-CSF modulan la actividad del sistema OPG/RANKL (Dai et al, 2000). Se ha descrito que los niveles de TNF-alfa están elevados en la hepatopatía alcohólica (McClain et al, 2004 y Daniluk et al, 2001). De hecho probablemente, intervengan directamente en la patogenia de la hepatopatía etílica activando a células de Ito y miofibroblastos, a los que previamente la fibronectina y el colágeno tipo IV habían traslocado al espacio de Disse contribuyendo de esta manera a la capilarización del sinusoides y al progresivo depósito de colágeno.

Además el TNF-alfa es un potente promotor de la peroxidación lipídica involucrada a su vez en la lesión hepatocitaria, en la esteatosis hepática y progresiva colagenización (Feingold et al, 1992).

La relación encontrada en nuestro estudio entre TNF-alfa y OPG es muy estrecha (Schett et al, 2003). Sobre el hueso el TNF-alfa activa el RANK uniéndose al RANKL y compitiendo, por lo tanto, por el mismo con la OPG. El efecto del TNF-alfa es fundamentalmente sobre el osteoclasto (Preedy et al, 2004), discutiéndose en la actualidad si también tiene alguna acción sobre el osteoblasto (Yasuda et al, 1999). Esta discusión se basa en la diferente biología del ratón y del hombre ya que en el primero el TNF-alfa además de activar el osteoclasto induce la apoptosis del osteoblasto jugando por lo tanto un doble papel inductor de la reabsorción ósea y por otra parte inhibidor de la síntesis. Este efecto lo ejerce a través del denominado TRAIL (TNF Related Apoptosis Inducing Ligand). La OPG además de al RANKL se une al TRAIL por lo que también bloquearía este efecto del TNF-alfa sobre la síntesis ósea (Bu et al, 2003). Tal vez esa acción podría explicar lo que antes señalamos que encuentran otros autores: una relación directa entre OPG y osteocalcina (Indridason et al, 2004).

La IL-6 es una citocina que activa de forma marcada al osteoclasto (Manolagas et al, 1995 y 1998). Al igual que el TNF-alfa esta citocina proinflamatoria puede jugar un papel patogénico en el desarrollo de la hepatopatía etílica, habiéndose postulado que encierra además valor pronóstico en la cirrosis alcohólica (Swiatkowska-Stodulska y Bakowska, 2004) al igual que al TNF-alfa (Giron-González et al, 2004). Sobre el hueso ejerce un efecto activador del osteoclasto, sinérgico con el del TNF-alfa y al parecer opuesto al de los estrógenos (Kimble et al, 1997, Poli et al, 1994, Passeri et al, 1993 y Jilka et al, 1992). Su principal fuente de producción en el hueso es el osteoclasto, donde ejerce un efecto paracrino (Manolagas et al, 1995 y 1998). En nuestro estudio solo encontramos una tendencia de la IL-6 a estar más elevada en cirróticos que en no cirróticos y controles. Tampoco guardó relación con la masa ósea pero sí mostró una relación muy estrecha con OPG y con TNF-alfa. Probablemente la primera de estas relaciones no sea más que expresión del efecto sinérgico de la OPG con el TNF-alfa. Es interesante haber encontrado una relación significativa entre OPG y PTH pues ambos factores se relacionan

con la reabsorción ósea. Como es conocido y como acabamos de señalar, IL-6 y TNF-alfa se elevan también ante cualquier infección. Es por eso importante como hemos hecho en nuestro estudio extraer la muestra de sangre para determinar estas citocinas una vez pasada la fase aguda que condicionó el ingreso.

Hemos querido dejar para comentar finalmente alguno de los resultados obtenidos mediante el análisis multivariante. Es de destacar que son siempre los parámetros nutricionales los que guardan una relación independiente con la masa ósea, incluso si incluimos la variable edad. La VNS es el factor de mayor peso en relación con la masa ósea en brazo izquierdo, pierna izquierda, brazo derecho, pierna derecha, pelvis, total y subtotal. Insistimos, esta primacía se mantiene aún incluyendo la edad como variable a analizar. La VNS estima de forma global tanto masa grasa como magra, aunque de forma subjetiva. Ello no quiere decir que adolezca de reproducibilidad (Hernández Plasencia et al, 1991 y Tormo et al, 1994).

La grasa corporal total, sin embargo, es la que guarda una relación, más estrecha con masa ósea en columna tanto torácica como lumbar. Evidentemente esta relación puede justificarse por el efecto gravitatorio al asociarse generalmente el peso corporal a la masa grasa total. En este sentido la columna, especialmente la lumbar, es lugar predilecto para el desarrollo de patología degenerativa que elevaría falsamente los niveles de BMD, por lo que es posible que la citada relación sólo obedezca a este artefacto. No obstante no podemos olvidar que la masa grasa guarda también una relación independiente con el BMD en parrilla costal izquierda – lugar en absoluto afectado por patología degenerativa -. Se suscita de nuevo la posibilidad de una relación directa entre adipocinas eventualmente producidas por el tejido graso y con efecto activo sobre el hueso.

La dinamometría también guarda relación con la masa ósea –es el primer factor independiente que se relaciona con el BMD en parrilla costal-. Esta relación hay que interpretarla en el contexto del conocido efecto estimulante de la síntesis ósea que tiene la actividad muscular.

VI. CONCLUSIONES.

1. Los pacientes alcohólicos tanto cirróticos como no cirróticos presentan un descenso del BMD en la totalidad del esqueleto, siendo este descenso más acusado en los primeros. Este descenso, sólo ligeramente superior en cirróticos, es independiente de la edad y del consumo de tabaco
2. La pérdida de masa ósea guarda relación con el deterioro de la función hepática.
3. La pérdida de masa ósea guarda relación con la disminución de la masa magra, la reducción de la fuerza muscular, y también con el descenso de la masa grasa. Mediante análisis multivariante hemos encontrado que la VNS, la masa grasa total, los parámetros antropométricos y la fuerza muscular son los que guardan relación independiente con la masa ósea, desplazando a parámetros derivados de la función hepática, del alcoholismo y citocinas.
4. El descenso de la masa ósea en nuestro estudio parece obedecer más a un aumento de la reabsorción que a una disminución de la síntesis ósea.
5. La osteoprotegerina está elevada en el paciente alcohólico, especialmente en el cirrótico, guardando una relación con el deterioro de la función hepática. Mediante análisis multivariante es la actividad de protombina y luego la edad los que guardan relación independiente con la OPG.
6. La relación entre OPG y pérdida de la masa ósea es escasa.
7. La osteoprotegerina guarda una relación directa con los niveles de TNF-alfa e IL-6 –activadores de la reabsorción ósea- e inversa con los del IGF-1 –promotor de la síntesis ósea-. Es posible que la OPG, en el alcohólico crónico, se comporte como en otras situaciones caracterizadas por pérdida de la masa ósea, experimentando una elevación compensatoria.

VII. BIBLIOGRAFÍA.

- ✓ Aarden EN, Burger EH, Nijweide PJ. Function of osteocytes in bone. *J Cell Biochem* 1994, 55; 287-299.
- ✓ Abe E, Mariani RC, Yu W, Wu XB, Ando T, Li Y, Elderly L, Rajendren G, Blair HC, Davies TF, Zaidi M. TSH is a negative regulator of skeletal remodelling. *Cell* 2003; 115(2): 151-62.
- ✓ Ahlen J, Andersson S, Mukohayama H, Roth C, Backman A, Conaway HH and Lerner UH. Characterization of the bone resorptive effect of interleukine-11 in cultured mouse calvarian bones. *Bone* 2002,31:242-251.
- ✓ Albano E, Clot P, Morimoto M, Tomasi A, Ingelman-Sundberg M, French SW. Role of cytochrome P4502E1-dependent formation of hydroxyethyl free radical in the development of liver damage in rats intragastrically fed with ethanol. *Hepatology*. 1996; 23(1): 155-63.
- ✓ Andersen H, Borre M, Jakobsen J, Andersen PH, Vilstrup H. Decreased muscle strength in patients with alcoholic liver cirrhosis in relation to nutritional status, alcohol abstinence, liver function, and neuropathy. *Hepatology*. 1998; 27(5): 1200-6.
- ✓ Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER, et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature* 1997; 390 (6656): 175-9.
- ✓ Amato G, Mazziotti G, Sorvillo F, Piscopo M, Lalli E, Biondi B, Lorio S, Molinari A, Giustina A, Carella C. High serum osteoprotegerin levels in patients with hyperthyroidism: effect of medical treatment. *Bone*. 2004; 35(3): 785-91.
- ✓ Arrighi HM, Hsieh A, Wang H, Khoo H, Reyes A, Asbury A, et al. Osteoprotegerin serum levels in healthy volunteers. *Bone* 1998; (suppl 1): 5298.
- ✓ Apte MV, Wilson JS, Korsten MA, McCaughan GW, Haber PS, Pirola RC. Effects of ethanol and protein deficiency on pancreatic digestive and lysosomal enzymes. *Gut*. 1995; 36(2): 287-93.
- ✓ Apte MV, Norton ID, Haber PS, McCaughan GW, Korsten MA, Pirola RC, Wilson JS. Both ethanol and protein deficiency increase messenger RNA levels for pancreatic lithostathine. *Life Sci*. 1996; 58(6): 485-92.

- ✓ Avbersek-Luznik I, Malestic I, Rus I, Marc J. Increased levels of osteoprotegerin in hemodialysis patients. *Clin Chem Lab Med* 2002;40(10): 1019-23.
- ✓ Bachcrach LK, Guido D, Katzman D, Litt IF, Marcus R. Decreased bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. *Paediatrics*, 1990; 86: 440-447.
- ✓ Baraona E, Leo MA, Borowsky SA, Lieber CS. Alcoholic hepatomegaly: accumulation of protein in the liver. *Science*. 1975; 190(4216): 794-5.
- ✓ Baraona E, Pikkarainen P, Salaspuro M, Finkelman F, Lieber CS. Acute effects on hepatic protein sintesis and secretion in the rat. *Gastroenterology*. 1980; 79(1): 104-11.
- ✓ Baron JA, Farahmand BY, Weiderpass E, Michaelsson K, Alberts A, Persson I, Ljunghall S. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of hip fracture in women. *Arch Intern Med*, 2001; 161: 983-988.
- ✓ Barret-Connor E, Mueller JE, Von Muhlen DG. Low levels of estradiol are associated with vertebral fractures in older men, but not women: the Rancho Bernard Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 219.
- ✓ Bendavid EJ, Shan J, Barret-Connor E. Factors associated with bone mineral density in middle aged men. *J Bone Miner Res*, 1996; 11: 1185-1190.
- ✓ Bendre MS, Montague DC, Peery T, Akel NS, Gaddy D, Suva LJ. Interleukin-8 stimulation of osteoclastogenesis and bone resorption is a mechanism for the increased osteolysis of metastatic bone disease. *Bone*. 2003; 33(1): 28-37.
- ✓ Bilke DD, Genant HK, Cann C, Recker RR, Halloran BP, Strewler GJ. Bone disease in alcohol abuse. *Ann Intern Med* 1985; 103:42-48.
- ✓ Bikle DD, Stesin A, Halloran B, Steinbach L, Recker R. Alcohol-induced bone disease: relationship to aged and parathyroid hormone levels. *Alcohol Clin Exp Res*. 1993;17(3): 690-5.
- ✓ Bondy SC, Pearson KR. Ethanol-induced oxidative stress and nutritional status. *Alcohol Clin Exp Res*. 1993; 17(3): 651-4.
- ✓ Bonjour JP, Carrie AL, Ferrari S, et al. Calcium-enriched foods and bone mass growth in prepuberal girls: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Invest* 1997; 99:1287.

- ✓ Bonjour JP, Chevalley T, Ammann P, et al. Gain bone mineral mass in prepuberal girls 3,5 years after discontinuation of calcium supplementation: a follow-up study. *Lancet* 2001; 258:1208.
- ✓ Bonjour J: Invertir en tus huesos. Como afecta la dieta, estilos de vida y la genética al desarrollo óseo en los jóvenes. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 2002; 11; 16-8.
- ✓ Borzio M, Caldara R, Borzio F, Piepoli V, Rampini P, Ferrari C. Thyroid function test in chronic liver disease: evidence for multiple abnormalities despite clinical euthyroidism. *Gut*. 1983; 24: 631-636.
- ✓ Bourrin S, Amman P, Bonjour JP, and Rizzoli R. Dietary protein restriction lowers plasma insulin-like growth factor 1 impairs cortical bone formation, and induces osteoblastic resistance to IGF-1 in adult females rats. *Endocrinology* 2000^a, 141: 3149-55.
- ✓ Bourrin S, Toromanoff A, Amman P, Bonjour JP, and Rizzoli R. Dietary protein deficiency induces osteoporosis in aged male rats. *J Bone Miner Res* 2000b; 15: 1555-1563.
- ✓ Boyd DH, MacLaren DS, Stoddard ME. The nutritional status of patients with an alcohol problem. *Acta Vitaminol Enzymol*. 1981; 3(2): 75-82.
- ✓ Brandstrom H, Jonsson KB, Ohlsson C, Vidal O, Ljunghall S, and Lunggren O. Regulation of osteoprotegerin mRNA levels by prostaglandin E2 in human bone marrow stroma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;247:338-341.
- ✓ Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, Cummings SR. Mortality following fractures in older women. The study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med* 1996; 156(14): 1521-5.
- ✓ Bu R, Borysenko CW, Li Y, Cao L, Sabokbar A, Blair HC. Expression and function of TNF-family proteins and receptors in human osteoblasts. *Bone*. 2003; 33(5): 760-70.
- ✓ Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, Scully S, Tan HL, Xu W, Lacey DL, Boyle WL, and Simonet WS. Osteoprotegerin deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev*, 1998; 12: 276-285.
- ✓ Bujanda L. The effects of alcohol consumption upon the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95(12): 3374-82.

- ✓ Burgess TL, Qian Y, Kaufman S, Ring BD, Van G, Capparelli C et al. The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclast. *J Cell Biol* 1999; 145 (3): 527-38.
- ✓ Cabre E, Gassull MA. Nutritional issues in cirrhosis and liver transplantation. *Curr Opin Nutr Metab Care*. 1999; 2(5): 378-80.
- ✓ Canalis E. Mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15(4): 454-7.
- ✓ Chao D, Espeland MA, Farmer D, --register TC, Lenchik L, Applegate WB, Ettinger WH Jr. Effect of voluntaries weight loss on bone mineral density in older overweight women. *J Am Geriatr Soc*. 2000; 48(7): 753-9.
- ✓ Chagraoui H, Tulliez M, Smayra T, Komura E, Giraudier S, Yun T, Lassau N, Vainchenker W, and Wendling F. Stimulation of osteoprotegerin production is responsible for osteosclerosis in mice overexpressing TPO. *Blood* 2003; 101:2983-89.
- ✓ Chopra IJ, Solomon DH, Chopra U, et al. Alterations in circulating thyroid hormones and thyrotropin in hepatic cirrhosis: evidence for euthyroidism despite subnormal serum triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab*. 1974; 39: 501-511.
- ✓ Chopra IJ, Chopra U, Smith SR, Reza M, Solomon DH. Reciprocal changes in serum concentration of 3,3', 5' triiodothyronine (reverse T3) and 3,3', 5 triiodothyronine (T3) in systemic illness. *J Clin Endocrinol Metab*. 1975; 41: 1043-1049.
- ✓ Clark MK, Sowers MF; Dekordi F; Nichol S. Bone mineral density and fractures among alcohol-dependent women in treatment and in recovery. *Osteoporos Int*. 2003; 14(5): 396-403.
- ✓ Coen G. Leptin and bone metabolism. *J Nephrol*. 2004; 17(2): 187-9.
- ✓ Compston JE. Hepatic osteodystrophy: vitamin D metabolism in patients with liver disease. *Gut* 1986; 27:1073.
- ✓ Conde Martel A, González Reimers E, Santolaria Fernández F, Romero Pérez JC, González Hernández T. Patogénesis of alcoholic myopathy: roles of etanol and malnutrition. *Drug Alcohol Depend*. 1992; 30(2): 101-10.
- ✓ Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94:646.

- ✓ Crilly RG, Anderson C, Hogan D, Delaquierre-Richardson L. Bone histomorphometry, bone mass and related parameters in alcoholic males. *Calc Tissue Internal*, 1988; 269-276.
- ✓ Cummings SR, Browner WS, Bauer et al for the Study of Osteoporotic Fractures Reseach Group. Endogenous hormones and the risk of hip fractures among older women. *N Engl J Med* 1998; 339:733.
- ✓ Dai J, Lin D, Zhang J, Habib P, Smith P, Murtha J, Fu Z, Yao Z, Qi Y, Keller ET. Chronic alcohol ingestion induces osteoclastogenesis and bone loss through IL-6 in mice. *J Clin Invest* 2000; 106(7) 887-95.
- ✓ Dai J, Lin D, Zhang J, Habib P, Smith P, Murtha J, Fu Z, Yao Z, Qi. Keller ET. Chronic alcohol ingestion induces osteoclastogenesis and bone loss through IL—6 in mice. *J Clin Invest*. 2000; 106(7): 887-95.
- ✓ Daniluk J, Szuster-Ciesielska A, Drabko J, Kandefer-Szerszen M. Serum cytokine in alcohol-related liver cirrhosis. *Alcohol*. 2001;23 (1):29-34.
- ✓ De Vernejoul MC, Bielakoff J, Herve M, Gueris J, Hott M, Modrowski D, Kuntz D, Miravet L, Ryckewaert A. Evidence for defective osteoblastic function. A role for alcohol and tobacco consumption in osteoporosis in middle-aged men. *Clin Orthop*, 1983; 179:107-115.
- ✓ Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM, Bollerslev J, Prince RL. Physical activity and calcium consumption are important determinants of lower limb bone mass in older women. *J Bone Miner Res*. 2004; 19(10): 1634-9.
- ✓ Dewhirst FE, Stashenko PP, Mole JE, and Tsurumachi T. Purification of human osteoclast-activating factor: identity with interleukin1 beta. *J Immunol* 1985; 135:2562-68.
- ✓ Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Posen S. Ethanol reduces bone formation and many cause osteoporosis. *Am J Med*, 1989; 86:782-785.
- ✓ Diamond T, Stiel D, Mason R, Lissner D, Bikle D, Wilson S, Posen S. Serum vitamin D metabolites are not responsible for low turnover osteoporosis in chronic liver disease. *J Clin Endocrin Metab*. 1989; 69(6): 1234-9.
- ✓ Dresner-Pollak R, Gelb N, Rachmilewitz D, Karmeli F, Weinreb M. IL-10-deficient mice develop osteopenia, decreased bone formation, and mechanical fragility of long bones. *Gastroenterology*, 2004; 127(3).

- ✓ Donaghy A, Ross R, Gimson A, Hughes SC, Holly J, Williams R. Growth hormone, insulinlike growth factor-1, and insulinlike growth factor binding proteins 1 and 3 in chronic liver disease. *Hepatology*. 1995; 21(3): 680-8.
- ✓ Dufour MC. What is moderate drinking? Defining “drinks” and drinking levels. *Alcohol Res Health* 1999;23(1): 5-14.
- ✓ Ertugrul I, Karan MA, Karan A, Erten N, Issever H, Cefle K, Sindel D. Relationship between insulin-like growth factor 1 and bone mineral density in men aged over 65 years. *Med Princ Pract*. 2003; 12(4): 231-6.
- ✓ Escalante Boleas MA, Franco Vicario R, Cubas Largacha L, Goiria Ormazabal JI, Zulueta Gabancho ML, Cabarcos Cazon A, Duque de las Heras C, Miguel de la Villa F. Nutrition, bone disease and alcoholic cirrhosis. *An Med Interna*. 2002; 19(10): 503-5.
- ✓ Ettinger B, Pressman A, Skarlin P, et al. Association between low levels of serum estradiol, bone density, and fractures among elderly women: the Study of Osteoporotic Fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2239.
- ✓ Faber J, Thomsen HF, Lumholtz IB, Kirkegaard C, Siersbaek-Nielsen K, Friis T. Kinetics studies of thyroxine, 3,5,3'-triiodothyronine, 3,3',5'-triiodothyronine, 3', 5'-diiodothyronine, 3,3'-diiodothyronine, and 3'-monoiodothyronine in patients with liver cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981; 53: 978-984.
- ✓ Farley JR, Fitzsimmons R, Taylor AK, Jorch UM, Lau KHW. Direct effects of ethanol on bone resorption and formation in vitro. *Arch Biochem Biophys*, 1985; 238:305-314.
- ✓ Feitelberg S, Epstein S, Ismail F, D'Amada C. Deranged bone mineral metabolism in chronic alcoholism. *Metabolism*, 1987; 36:322-326.
- ✓ Ferguson ER, Blachley JD, Carter NW, Knochel JP. Derangements of muscle composition, ion transport, and oxygen consumption in chronically alcoholic dogs. *Am J Physiol*.1984; 246(5): 700-9.
- ✓ Fernández Solá J, Sacanella E, Estruch R, Nicolás JM, Grau JM, Urbano Márquez A. Significance of type II fiber atrophy in chronic alcoholic myopathy. *J Neurol Sci*. 1995; 130(1): 69-76.
- ✓ Ferrer Cañabate J, Tovar I, Martinez P. Osteoprotegerin and RANKL/RANK system: is it the future of bone metabolism?. *An Med Interna* 2002; 19(8): 385-88.

- ✓ Feuerherm AJ, Borset M, Seidel C, Sundan A, Leistad L, Ostensen M, Faxvaag A. Elevated levels of osteoprotegerin (OPG) and hepatocyte growth factor (HGF) in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2001;30(\$):229-34.
- ✓ Fluckey JD, Dupont-Versteegden EE; Montague DC, Knox M, Tesch P, Peterson CA; Gaddy-Kurten D. A rat resistance exercise regimen attenuates losses of musculoskeletal mass during hindlimb suspension. *Acta Physiol Scand*. 2002; 176(4): 293-300.
- ✓ Freige. Osteoprotegerin. *Ann Rehum Dis* 2001;60:1181-4.
- ✓ Freixa F. Current approach to alcoholism. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*. 1977; 5(1): 61-4.
- ✓ French SW, Takahashi H, Wong K, Mendenhall CL. Ito cell activation induced by chronic ethanol feeding in the presence of different dietary fats. *Alcohol Alcohol*. 1991; 1: 357-61.
- ✓ Friday KE, Howard GA. Ethanol inhibits bone cell proliferation and function in vitro. *Metabolism*, 1991; 40:562:565.
- ✓ Fu Q, Jilka RL, Manolagas SC, O'Brien CA. Parathyroid hormone stimulates receptor activator of Nf kappa B ligand and inhibits osteoprotegerin expression via protein kinase A activation of cAMP-response element-binding protein. *J Biol Chem* 2002;277(50):48868-75.
- ✓ Fuller K, Wong B, Fox S, Choi Y, Chambers TJ. TRANCE is necessary and sufficient for osteoblast-mediated activation of bone resorption in osteoclast. *J Exp Med* 1998; 188 (5): 997-1001.
- ✓ Gallego-Rojo FJ, González-Calvin JL, Muñoz-Torres M, Mundi JL, Fernández-Pérez R, Rodrigo-Moreno D. Bone mineral density, serum insulin-like growth factor I, and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology*. 1998; 28(3): 695- 9.
- ✓ Ganry O, Baudoin C, Fordellone P. Effects of alcohol intake on bone mineral density in elderly women: The EPIDOS Study. *Epidemiologie de l'osteoporose*. *Am J Epidemiol*. 2000; 151(8): 773-80.
- ✓ García-Sánchez A, González-Calvin JL, Díez Ruíz A, Casals JL, Gallego Rojo F, Salvatierra D. The effect of acute alcohol ingestion on mineral metabolism and osteoblastic function. *Alcohol an alcoholism*. 1995; 449-453.

- ✓ Gastard J, Jouband F, Farbos T. Etiology and course of primary chronic pancreatitis in western France. *Digestion* 1973; 9: 416.
- ✓ Girón-González JA, Martínez Sierra C, Rodríguez Ramos C, Macías MA, Rendon P, Díaz F, Fernández Gutierrez C, Martín Herrera L. Implication of inflammation-related cytokines in the natural history of liver cirrhosis. *Liver Int.* 2004; 25(5): 437-45.
- ✓ Glynn NW, Meilahn EN, Charron M, Anderson SJ, Kuller LH, Cauley JA. Determinants of bone mineral density in older men. *J Bone Miner Res*, 1995; 10: 1769-1777.
- ✓ Gómez Arnaiz A, Conde Martel A. Craving and alcoholism. *Med Clin* 2004; 123(6): 211-6.
- ✓ González Calvin JL, Gacía Sánchez A, Bellot V, Muñoz Torres M, Raya Alvarez E, Salvatierra Ríos D. Mineral metabolism, osteoblastic function and bone mass in chronic alcoholism. *Alcohol Alcohol.* 1993; 28(5): 571-9.
- ✓ González Reimers E, Martínez Riera A, Santolaria Fernández F, Conde Martel A, Alvarez Argüelles H, Santana Herrera C, Rodríguez Moreno F. Relative and combined effects of ethanol and protein deficiency on gonadal function and histology. *Alcohol.* 1994; 11(5): 355-60.
- ✓ González Sanz-Agero P, Muñoz Nuñez F, Erdozain Sosa JC, Garrido Cantarero G, Coya Vina J, Sánchez Cabezudo MJ, Martínez Gómez ME. Bone metabolism in non-cholestatic chronic hepatopathy. *Med Clin.* 1998; 111(12): 446-50.
- ✓ Haas M, Leko-Mohr Z, Roschger P, Kletzmayer J, Schwarz C, Domenig C, Zsontsich T, Klaushofer K, Dellinger G, Oberbauer R: Osteoprotegerin and parathyroid hormone as markers of high-turnover osteodystrophy and decreased bone mineralization in hemodialysis patient. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39(3): 580-6.
- ✓ Haller RG, Knochel JP. Skeletal muscle disease in alcoholism. *Med Clin North Am.* 1984; 68(1): 91-103.
- ✓ Hampson G, Martin FC, Moffat K, Vaja S, Sankaralingam S, Cheung J, Blake GM, Fogelman I. Effects of dietary improvement on bone metabolism in elderly underweight women with osteoporosis: a randomised controlled trial. *Osteoporos Int* 2003; 14(9): 750-6.

- ✓ Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, Cupples LA, Felson DT, Kiel DP. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2504-2512.
- ✓ Harada S, Rodan GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature* 2003, 423; 349-55.
- ✓ Hegedus D, Ferencz V, Lakatos PL, Meszaros S, Lakatos P, Horvath C. Decreased bone density, elevated serum osteoprotegerin, and cross-laps in Wilson disease. *J Bone Miner Res.*2002;17(11): 1961-7.
- ✓ Hernández Plasencia D., Santolaria, F., Hernández García, M., González Reimers, E., Batista, N., Jorge, J., & Rodríguez Moreno, F. Subjective nutritional assessment and short term prognosis. *J Nutr Med* 1991; 2: 151-162.
- ✓ Hickish T, Colston KW, Bland JM, Maxwell JD. Vitamin D deficiency and muscle strength in male alcoholics. *Clin Sci.* 1989; 77(2): 171-6.
- ✓ Hofbauer LC, Dunstan CR, Spelsberg TC, Riggs BL, and Khosla S. Osteoprotegerin production by human osteoblast lineage cells is stimulated by vitamin D, bone morphogenetic protein-2, and cytokines. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998; 250:776-781.
- ✓ Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Spelsberg TC, and Riggs BL. Estrogens stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells. *Endocrinology* 1999; 140:4367-70.
- ✓ Hofbauer LC, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, Riggs BL, and Khosla S. Interleukin-1-beta and tumor necrosis factor-alpha, but not interleukin-6, stimulate osteoprotegerin ligand gene expression in human osteoblastic cells. *Bone*, 1999;25:255-59.
- ✓ Hopper JL, Seeman E. The bone density of female twins discordant for tobacco use. *N Engl Med* 1994; 330(6): 387-92.
- ✓ Horton JE, Raisz LG, Simmons HA, Oppenheim JJ, and Mergenhagen SE. Bone resorbing activity in supernatant fluid from cultured human peripheral blood leukocytes. *Science* 1972; 177:793-95.
- ✓ Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, Solovyev I, Colombero A, Timms E, Tan HL, Elloit G, Kelley MJ, Sarosi I, Wang L, Xia XZ, Elliott R, Chiu L, Black T, Scully S, Capparelli C, Morony S, Shimamoto G, Bass MB, Boyle WJ.

- Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci.* 1990; 96(7): 3540-5.
- ✓ Huang JC, Sakata T, Pefelger LL, Bencsik M, Halloran BP, Bikle DD, Nissenson RA. PTH differentially regulates expression of RANKL and OPG. *J Bone Miner Res* 2004;19(2):235-44.
 - ✓ Hunter RJ, Neagoe C, Jarvelainen HA, Martin CR, Lindros KO, Linke WA, Preedy VR. Alcohol affects the skeletal muscle proteins, titin and nebulin in male and female rats. *J Nutr.* 2003; 133(4): 1154-7.
 - ✓ Hurt RD, Offord KP, Croghan IT, Gomez-Dahl L, Kotte TE, Morse RM, Melton LJ. Mortality following inpatient addictions treatment. Role of tobacco use in a community-based cohort. *JAMA* 1996; 275(14): 1097-103.
 - ✓ Ilich JZ, Brownbill RA, Tamborini L. Bone and nutrition in elderly women: protein, energy, and calcium as main determinants of bone mineral density. *Eur J Clin Nutr.* 2003; 57(4): 554-65.
 - ✓ Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Serum osteoprotegerin and its relationship with bone mineral density and markers of turnover. *Osteoporos Int.* 2004 Jul 20.
 - ✓ Ishimi Y, et al. IL-6 is produced by osteoblast and induced bone resorption. *J Immunol* 1990; 145:3297-3303.
 - ✓ Jarerang Rho, Masamichi Takami, and Yongwon Choi. Osteoinmunology: Interactions of the Immune and Skeletal Systems. *Molecules and Cells*, 2004 vol. 17 (1);1-9.
 - ✓ Jellinek EM. Phases of alcohol addiction. *Q J Stud Alcohol* 1952;13(4): 673-84.
 - ✓ Jellinek EM. Aspects of chronic alcoholism. *Dia Med* 1953; 25(35): 861-7.
 - ✓ Jensen LB, Kollerup G, Quaade F, Sorensen OH. Bone minerals changes in obese women during a moderate weight loss with and without calcium supplementation. *J Bone Miner Res.* 2001; 16(1): 141-7.
 - ✓ Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, Passeri G, Williams DC, Abrams JS, Boyce B, Broxmeyer H, Manolagas SC. Increased osteoblast development after estrogens loss: mediation by interleukin-6. *Science* 1992; 257(5066): 88-91.
 - ✓ Jilka RL. Estrogens regulation of gene expression in osteoblast and osteoclast. *Clin Rev Eukaryot Gene Expr* 1998; 8:125-140.

- ✓ Johnell O, Nilsson BE, Wiklund PE. Bone histomorphometry in alcoholics. *Clin Orthop*, 1982; 165:253-258.
- ✓ Jorge Hdez, González Reimers E, Torres Ramírez A, et al. Bone changes in alcoholics liver cirrhosis. A histomorphometrical analysis in 52 patients. *Metab* 1988; 33: 1089-95.
- ✓ Kanatani M, Sugimoto T, Sowa H, Kobayashi T, Chihara K. Thyroid hormone stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of RANKL-RANK interactions. *J Cell Physiol* 2004;201(1):17-25.
- ✓ Kaptein EM, Grieb DA, Spencer C, Wheeler WS, Nicoloff JT. Thyroxine metabolism in the low thyroxine state of critical nonthyroidal illnesses. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981; 53: 764-766.
- ✓ Khosla S, Minireview: the OPG/ RANKL/ RANK system. *Endocrinology* 2001; 142(12): 5050-5.
- ✓ Kim MJ, Shim MS, Kim MK, Lee Y, Shin YG, Chung CH, Kwon SO. Effect of chronic alcohol ingestion on bone mineral density in males without liver cirrhosis. *Korean J Intern Med*. 2003; 18(3): 174-80.
- ✓ Kim O, Baik S. Alcohol consumption, cigarette smoking, and subjective health in Korean elderly men. *Addict Behav* 2004; 29(8): 1595-603.
- ✓ Kimble RB, Bain S, Pacifici R. The functional block of TNF but not of IL-6 prevents bone loss in ovariectomized mice. *J Bone Miner Res* 1997; 12(6): 935-41.
- ✓ Kirch W, Hofig M, Ledendecker T, Schmidt-Gayk H. Parathyroid hormone and cirrhosis of the liver. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990; 7(6): 1561-6.
- ✓ Kirchengast S, Knogler W, Hauser G. Protective effect of moderate overweight on bone density of the hip joint in elderly and old Austrians. *Anthropol Anz*. 2002; 60(2): 187-97.
- ✓ Knochel JP. Hypophosphatemia in the alcoholic. *Arch Intern Med*, 1980;140:613-616.
- ✓ Knochel P. Disorders of phosphorus metabolism. In In KL Isselbacher, E Braunwald, JD Wilson, JB Martin, AS Fauci, DL Kasper (Eds), 1994.
- ✓ Kontogianni MD, Dafni UG, Routsias JG, Skopouli FN. Blood and adiponectin as possible mediators of the relation between fat mass and BMD in perimenopausal women. *J Bone Res*. 2004; 19(4): 546-51.

- ✓ Krall EA, Dawson-Hughes B. Smoking increased bone loss and decreased intestinal calcium absorption. *J Bone Miner Res* 1999; 14(2): 215-20.
- ✓ Kratzsch J, Blum WF, Schenker E, Keller E. Regulation of growth hormone (GH), insulin-like growth factor (IGF) I, IGF binding protein-1,-2,-3 and GH binding protein during progression of liver cirrhosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1995; 103(5): 285-91.
- ✓ Krawit EL. Effect of ethanol ingestion on duodenal calcium transports. *J Lab Cline Med* 1975;85:665-671.
- ✓ Kroger H, Laitinen K. Bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry in normal men. *Eur J Clin Invest*. 1992; 22(7): 454-60.
- ✓ Kudlac J, Nichols DL, Sanborn CF, DiMarco NM. Impact of detraining on bone loss in former collegiate gymnasts. *Calcif Tissue Int*. 2004; 75(6): 482-7.
- ✓ Kudo O, Sabokbar A, Pocok A, Itonaga I, Fujikawa Y, Athanasau NA. Interleukin-6 and interleukin-11 support human osteoblast formation by a RANKL-independent mechanism. *Bone* 2003; 32(1) 1-7.
- ✓ Kudlacek S, Schneider B, Woloszczuk W, Pietschmann P, Willvonseder R, Austrian Study Grup on Normative Values of Bone Metabolism. Serum levels of osteoprotegerin increase with age in a healthy adult population *Bone*. 2003;32(6): 681-6.
- ✓ Kvetny J, Matzen L. Increased nuclear triiodothyronine binding and thyroid hormone-stimulated glucose consumption in mononuclear blood cells from patients with liver cirrhosis. *J Endocrinol*. 1991; 128: 321-325.
- ✓ Kwan Tat S, Padrines M, Theoleyre S, Heymann D, Fortun Y. IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: interactions in bone resorption pathophysiology. *Cytokine Growth Factor Rev*.2004 Feb; 15(1): 49-60.
- ✓ Labib M, Abdel-Kader M, Ranganath L, Teale D, Marks V. Bone disease in chronic alcoholism: the value of plasma osteocalcin measurement. *Alcohol Alcohol*. 1989; 24(2): 141-4.
- ✓ Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93(2): 165-76.

- ✓ Laitinen K, Lamberg-Allardt C, Tunninen R, Karonen SL, Ylikahri R, Valimaki M. Effects of 3 weeks moderate alcohol intake on bone mineral metabolism in normal men. *Bone Miner.* 1991a; 13(2): 139-51.
- ✓ Laitinen K, Valimaki M, Keto P. Bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry in healthy Finnish women. *Calcif Tissue Int.* 1991; 48(4): 224-31.
- ✓ Laitinen K, Tahtela R, Valimaki M. The dose dependency of alcohol induced hypoparathyroidism, hypercalciuria and hypermagnesuria. *Bone Miner.* 1992a; 19:75-83.
- ✓ Laitinen K, Lamberg-Allardt C, Tunninen R, Harkonen M, Valimaki M. Bone mineral density and abstention-induced changes in bone and mineral metabolism in noncirrhotic male alcoholics. *Am J Med.* 1992b 93(6): 642-50.
- ✓ Lalor BC, France MW, Powell D, Adams PH, Counihan TB. Bone and mineral metabolism and chronic alcohol abuse. *Quart J Med.* 1986; 59:497-511.
- ✓ Lamberts Sw, Klijn JGM, De Jong FH, Birkenhäger JC. Hormone secretion in alcohol-induced pseudo Cushing's syndrome. *JAMA.* 1979; 242:1640-1643.
- ✓ Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ* 1997; 315(7112): 841-6.
- ✓ Lee SK, Lorenzo JA. Parathyroid hormone stimulates TRANCE and inhibits osteoprotegerin messenger ribonucleic acid expression in murine bone marrow cultures: correlation with osteoclast-like cell formation. *Endocrinology* 1999; 140(8): 3552-61.
- ✓ Leibel WK. Cirrhosis in the alcoholic and its relation to the volume of alcohol abuse. *Ann N Y Acad Sci* 1975; 252:85.
- ✓ Lenchik L, Register TC, Hsu FC, Lohman K, Nicklas BJ, Freedman BI, Langefeld CD, Carr JJ, Bowden DW. Adiponectin as a novel determinant of bone mineral density and visceral fat. *Bone.* 2003; 33(4): 646- 51.
- ✓ Lieber CS, DeCarli L, Rubin E. Sequential production of fatty liver, hepatitis, and cirrhosis in sub-human primates fed ethanol with adequate diets. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1975; 72(2): 437-41.

- ✓ Lieber CS. Alcohol, protein metabolism, and liver injury. *Gastroenterology*. 1980; 79(2): 373-90.
- ✓ Lind M, Deleuran B, Yssel H, Fink-Eriksen E, Thestrup-Pedersen K. IL-4 and IL-13, but not IL-10, are chemotactic factors for human osteoblast. *Cytokine* 1995; 7(1): 78-82.
- ✓ Lindholm J, Steiniche T, Rasmussen E, Thamsborg G, Nielsen IO, Brockstedt-Rasmussen H, Storm T, Hyldstrup L, Schou C. Bone disorder in men with chronic alcoholism: a reversible disease? *Clin Endocrinol Metab*, 1991; 73:118-124.
- ✓ Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Baston I, Broy SB, Licata A, Benhamou L, Geusens P, Flowers K, Stracke H, Seeman E. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001; 285(3): 320-3.
- ✓ Lindsell DRM, Wilson AG, Maxwell JD. Fractures on the chest radiograph in the detection of alcoholic liver disease. *Br Med J*, 1982; 285:597-599.
- ✓ Liu JM, Zhao HY, Ning G, Zhao YJ, Chen Ym Zhang LZ, Xu MY, Chen JL. The relationship between changes of serum osteoprotegerin, nuclear factor-kappa B ligand receptor activator, and age, menopause, bone biochemical markers and bone mineral densities in women aged 20-75. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2004; 43(6): 447-50.
- ✓ Locklin RM, Khosla S, Riggs BL. Mechanism of biphasic anabolic and catabolic effects of parathyroid hormone (PTH) on bone cells. *Bone* 2001; (28) (suppl) 580.
- ✓ Lorenzo J. Interactions between immune and bone cells: new insights with many remaining questions. *J Clin Invest*, 2000, 106(6): 749-52.
- ✓ Lum L, Wong BR, Josien R, Becherer JD, Erdjument-Bromage H, Schlondorff J, et al. Evidence for a role of a tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha)-converting enzyme-like protease in shedding of TRANCE, a TNF family member involved in osteoclastogenesis and dendritic cell survival. *J Biol Chem* 1999; 274 (19): 13613-8.
- ✓ Malyankar UM, Scatena M, Suchland KL, Yun TL, Clark EA, Giachelli CM. Osteoprotegerin is an alpha beta 3-induced, NF-kappa beta-dependent survival factor for endothelial cells. *J Biol Chem* 2000; 275 (28): 20959-62.
- ✓ Manari AP, Preedy VR, Peters TJ. Nutritional intake of hazardous drinkers and dependent alcoholic in the UK. *Addict Biol*. 2003; 8(2): 201-10.

- ✓ Manfredini R, Bariani L, Bagni B, Cavallini AR, Gallerani M, Salmi R, Pasin M, Cecchetti E, Rosini M, Franceschini F, et al. Hypoparathyroidism in chronic alcohol intoxication: a preliminary report. *Rev Eur Sci Med Farmacol.* 1992; 14(5): 293-6.
- ✓ Manolagas SC. Role of cytokine in bone resorption. *Bone.* 1995; 2 suppl: 63s-67s.
- ✓ Manolagas SC. The role of IL-6 type cytokines and their receptors in bone. *Ann N Y Acad Sci.* 1998; 840: 14-204.
- ✓ Markianos M, Moussas G, Lykouras LL. Normal testosterone plasma levels in non-abstinent alcoholics. *Drug Alcohol Depend.* 1987; 20(1): 81-5.
- ✓ Martin F, Peters TJ. Alcoholic muscle disease. *Alcohol Alcohol* 1985a; 20(2): 125-36.
- ✓ Martin FC, Peters TJ. Assessment in vitro and in vivo of muscle degradation in chronic skeletal muscle myopathy of alcoholism. *Clin Sci.* 1985b; 68(6): 693-700.
- ✓ Martin F, Ward K, Slavin G, Levi J, Peters TJ. Alcoholic skeletal myopathy, a clinical and pathological study. *Q J Med* 1985; 55(218): 233-51.
- ✓ Martínez Riera A, Santolaria F, González Reimers E, Milena A, Gómez Sirvent JL, Rguez Moreno F, González Martín I, Rguez Rguez E. Alcoholic hypogonadism. Hormonal response to clomiphene. *Alcohol* 1995; 12:581-587.
- ✓ McClain CJ, Song Z, Barve SS, Hill DB, Deaciuc I. Recent advances in alcoholic liver disease. IV. Dysregulated cytokine metabolism in alcoholic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004;287(3):G497-502.
- ✓ McCollister RJ, Flink EB, Doe RP. Magnesium balance studies in chronic alcoholism. *J Lab Clin Med,* 1960;55:98-104.
- ✓ Mc Connon J, Row J, Volpe R. The influence of liver damage in man on the distribution and disposal rates of thyroxine and triiodothyronine. *J Clin Endocr.* 1972; 34: 144-151.
- ✓ Medras M, Jankowska EA. The effect of alcohol on bone mineral density in men. *Przeegl Lek.* 2000; 57(12): 743-6.

- ✓ Melton LJ 3rd, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Perspective. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res.* 1992; 7(9): 1005-10.
- ✓ Mendenhall CI, Anderson S, Weesner RE, Goldberg SJ, Cronic KA. Protein-calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. Veterans Administration Cooperative Study Group on Alcoholic Hepatitis. *Am J Med.* 1984; 76(2): 211-22.
- ✓ Mezey E, Jow E, Slavin RE, Tobon R. Pancreatic function and intestinal absorption in chronic alcoholism. *Gastroenterology*, 1970:59-657.
- ✓ Mika C, Grzella I, Herpertz-Dahlmann B, Heer M. Dietary treatment enhances bone formation in malnourished patients. *J Gravit Physiol* 2002; 9(1): 331-2.
- ✓ Miller NS, Gold MS. Comorbid cigarette and alcohol addiction: epidemiology and treatment. *J Addict Dis* 1998; 17(1): 55-66.
- ✓ Misra M, Soyka LA, Miller KK, Herzog DB, Grinspoon S, De Chen D, Neubauer G, Klibanski A. Serum osteoprotegerin in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8): 3816-22.
- ✓ Mitch WE, Goldberg AL. Mechanism of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. *N Engl J Med.* 1996; 335(25): 1897-905.
- ✓ Mizuno A, Murakami A, Nakagawa N, Yasuda H, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K. Structure of the mouse osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) gene and its expression in embryogenesis. *Gene.* 1998; 215(2): 339-43.
- ✓ Mock DM, Grendell JH, Cello J, Curtis Morris R. Pancreatitis and alcoholism disorder the renal tubule and impair reclamation of some low molecular weight proteins. *Gastroenterology* 1987; 92:161-170.
- ✓ Mohan V, Premalatha G, Pitchumoni CS. Tropical chronic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol.* 2003; 36(4): 337-46.
- ✓ Molina-Pérez M, González-Reimers E, Santolaria-Fernández F, Martínez-Riera A, Rodríguez-Moreno F, Rodríguez-Rodríguez E, Milena-Abril A, Velasco-Vázquez J. Relative and combined effects of ethanol and protein deficiency on bone histology and mineral metabolism. *Alcohol*, 2000; 20: 1-8.

- ✓ Moreno JL, Kaczmarek M, Keegan AD, Tondravi M. IL-4 suppressed osteoclast development and mature osteoclast function by a STAT6-dependent mechanism: irreversible inhibition of the differentiation program activated by RANK. *Blood* 2003;102(3): 1078-86.
- ✓ Morse RM, Flavin DK. The joint Committee of the National Council on Alcoholism and Drug Dependence and the American Society of Addiction Medicine to Study the Definition and Criteria for the Diagnosis of Alcoholism. *JAMA* 1992; 268(8): 1012-4.
- ✓ Moushmouth B, Abi-Mansour P. Alcohol and heart. The long-term effects of alcohol and the cardiovascular system. *Arch Intern Med.* 1991; 151(1): 36-42.
- ✓ Murakami T, Yammamoto M, Ono K, Nishikawa –m, Nagata N, Motoyosi K, and Akatsu T. Trasforming growth factor-beta-1 increase mRNA levels of osteoclastogenesis inhibitory factor in osteoblastic/stromal cells and inhibits the survival of murine osteoclast-like cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;252:747-52.
- ✓ Myers BS, Arbogast KB, Lobaugh B, Harper KD, Richardson WJ, Drezner MK. Improved assessment of lumbar vertebral body strength using supine lateral dual-energy x-ray absorpciometry. *J Bone Miner Res.* 1994; 9(5): 687-93.
- ✓ Nagy I, Laszik Z, Mohacsi G. Dose-dependent pancreatotrophic effect of cholecystinin-octapeptide in the rat: the influence os starvation. *Pharmacol Res.* 1998; 37(4): 309-19.
- ✓ Nedic O, Nikolic JA, Hajdukovic-Dragojlovic L, Todorovic V, Masnikosa R. Alterations of IGF-1-binding proteins in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Alcohol.* 2000; 21(3): 223-9.
- ✓ Neuner JM, Zimmer JK, Hamel MB. Diagnosis and treatment of osteoporosis in patients with vertebral compression fractures. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51(4): 483-91.
- ✓ Nevill A, Holder R, Stewart A. Do sporting activities convey benefits to bone mass throughout the skeleton? *J Sports Sci.* 2004; 22(7): 645-50.
- ✓ Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. Osteoporosis in elderly men and women: effects of dietary calcium, physical activity, and body mass index. *J Bone Miner Res,* 2000; 15: 322-331.

- ✓ Nilsson BE, Westlin NE. Changes in bone mass in alcoholics. *Clin Orthop Rel Res* 1973; 90:229-232.
- ✓ Nomura S, Pittman CS, Chambers JB, Buck MW, Shimizu T. Reduced peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine in patients with hepatic cirrhosis. *J Clin Invest.* 1975; 56: 643-652.
- ✓ Nordin BEC, Need AG, Bridges A, Horowitz M. Relative contributions of years since menopause, age, and weight to vertebral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 20.
- ✓ Nordstrom A, Karlsson C, Nyquist F, Olsson T, Nordstrom P, Karlsson M. Bone loss and fracture reduced physical activity. *J Bone Miner Res.* 2005; 20(2):202-7.
- ✓ O'Connor PG, Schottenfeld RS. Patients with alcohol problems. *N Engl Med* 1998; 338(9): 592-602.
- ✓ Odvina CV, Safi I, Wojtowicz CH, Barengolts EI, Skapars A, Desai PN, Kukreja SC. Effect of heavy alcohol intake in the absence of liver disease on bone mass in black and white men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80(8): 2499-503.
- ✓ Odrowaz-Sypniewska G, Lis K, Bilinski PJ. Cytokines and bone turnover markers. *Przegl Epidemiol.* 2002; 56(4): 39-45.
- ✓ Oganov VS. Study of skeleton gravitation physiology and problem of osteoporosis. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova.* 2003; 89(3): 347-55.
- ✓ Oppenheim WL, The battered alcoholic syndrome. *J of Trauma;* 1977; 17:850-856.
- ✓ Ormarsdottir S, Ljunggren O, Mallmin H, Olofsson H, Blum WF, Loof L. Circulating levels of insulin-like growth factors and their binding proteins in patients with chronic liver disease: lack of correlation with bone mineral density. *Liver.* 2001; 21(2): 123-8.
- ✓ Ormarsdottir S, Ljunggren O, Mallmin H, Michaelsson K, Loof L. Increased rate of bone loss at the femoral neck in patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 14(1): 43-8.
- ✓ Ortego-Centeno N, Muñoz Torres M, Jodar E, Henandez Quero J, Jurado Dulce A, de la Higuera Torres-Puchol J. Effect of tobacco consumption on bone mineral density in healthy young males. *Calcif Tissue Int* 1997; 60(6): 496-500.

- ✓ Pacy PJ, Preedy VR, Peters TJ, Read M, Halliday D. The effects of chronic alcohol ingestion on whole body and muscle protein synthesis—a stable isotope study. *Alcohol Alcohol*. 1991; 26(5-6): 505-13.
- ✓ Paliard P, Dumeril B, Romand-Monnier M, Frederich A. Influence of chronic alcoholism on plasma 25-hydroxycholecalciferol levels. *Press Med*. 1983; 12(8): 503-6.
- ✓ Palmqvist P, Persson E, Conaway HH, and Lerner UH. IL-6, leukemia inhibitory factor, and oncostatin M stimulate bone resorption and regulate the expression of receptor activator of NF-Kappa B ligand, osteoprotegerin and receptor activator of NF-kappa in mouse calvariae. *J Immunol*, 2002;169:3353-3362.
- ✓ Parfitt AM, Villanueva AR, Foldes J, Rao DS. Relation between histologic indices of bone formation: implications for the pathogenesis of spinal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1995; 10:466.
- ✓ Passeri G, Girasole G, Jilka RL, Manolagas SC. Increased interleukin-6 production by murine bone marrow and bone cells after estrogen withdrawal. *Endocrinology* 1993; 133(2): 822-8.
- ✓ Peris P, Pares A, Guanabens N, Pons F, Martínez de Osaba MJ, Caballería J, Rodes J, Muñoz Gómez J. Reduced spinal and femoral bone mass and deranged bone mineral metabolism in chronic alcoholics. *Alcohol Alcohol*. 1992; 27(6): 619-25.
- ✓ Pérez Labajos J, González Reimers E, Santolaria Fernández F, Rodríguez Moreno F, Martínez riera A, Conde Martel A, González Hernández T. Relative and combined effects of propylthiouracil, ethanol and protein deficiency on muscle. *Alcohol Alcohol*. 1996; 31(2): 157-65.
- ✓ Peters TJ, Martin F, Ward K. Chronic alcoholic skeletal myopathy—common and reversible. *Alcohol*. 1985; 2(3): 485-9.
- ✓ Pitts TO, Van Thiel DH. Disorders of divalent ions and vitamin D metabolism in chronic alcoholism. *Recent Dev Alcohol*. 1986; 4:357-77.
- ✓ Poli V, Balena R, Fattori E, Markatos A, Yammamoto M, Tanaka H, Ciliberto G, Rodan GA, Costantini F. Interleukin-6 deficient mice are protected from bone loss caused by estrogen depletion. *Embo J* 1994; 13(5): 1189-96.
- ✓ Ponchom G, Kennon AI, DeLuca F. Activation of vitamin D by the liver. *J Clin Invest*, 1969; 48: 2032-2037.

- ✓ Ponzer S, Tidermark J, Brismar K, Soderqvist A, and Cederholm T. Nutritional status, insulin-like growth factor-1 and quality of life in elderly women with hip fractures. *Clin Nutr*, 1999; 18: 241-246.
- ✓ Preedy SV. Regulatory mechanisms operative in osteoclast. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2004; 14(4): 255-70.
- ✓ Preedy VR, Ohlendieck K, Adachi J, Koll M, Sneddon A, Hunter R, Rajendram R, Mantle D, Peters TJ. The importance of alcohol-induced muscle disease. *J Muscle Res Cell Motil* 2003; 24(1): 55-63.
- ✓ Preedy VR, Adachi J, Ueno Y, Ahmed S, Mantle D, Mullatti N, Rajendram R, Peters TJ. Alcoholic skeletal muscle myopathy: definitions, features, contribution of neuropathy, impact and diagnosis. *Eur J Neurol*. 2001a; 8(6): 677-87.
- ✓ Preedy VR, Paice A, Mantle D, Dhillon AS, Palmer TN, Peters TJ. Alcoholic myopathy: biochemical mechanism. *Drug Alcohol Depend*. 2001b; 63(3): 199-205.
- ✓ Preedy VR, Patel VB, Reilly ME, Richardson PJ, Falkous G, Mantle D. Oxidants, antioxidants and alcohol: implications for skeletal and cardiac muscle. *Front Biosci*. 1999; 4: 58-66.
- ✓ Preedy VR, Salisbury JR, Peters TJ. Alcoholic muscle disease: features and mechanisms. *J Pathol*. 1994; 173(4): 309-15.
- ✓ Preedy VR, Marway JS, Sidding T, Ansari FA, Hashim IA, Peters TJ. Gastrointestinal protein turnover and alcohol misuse. *Drug Alcohol Depend*. 1993; 34(1): 1-10.
- ✓ Preedy VR, Peters TJ. The effect of chronic ethanol ingestion on protein metabolism in type-I- and type-II-fibre rich skeletal muscles of the rat. *Biochem J*. 1988; 254(3): 631-9.
- ✓ Preedy R, Coburn JW, Hartenbower DL, Friedler RM, Brickman AS, Massry SG, Jowsey J. Studies on mechanism of hypocalcemia of magnesium depletion. *J Clin Invest*, 1973;52:3000-3010.
- ✓ Pugh, R. N. H., Murray-Lyon I.M., Dawson, J. L., Pietroni M. C., & Williams, R. Transection of the esophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*, 1973; 60: 646-649.

- ✓ Pumarino H, González P, Oviedo S, Lillo R, Bustamante E. Assessment of bone status in intermittent and continuous alcoholics, without evidence of liver damage. *Rev Med Clin.* 1996; 124(4): 423-30.
- ✓ Raisz LG. Bone resorption in tissue culture: factors influencing the response to parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1965; 44-103.
- ✓ Rapuri PB, Gallagher JC, Balhorn KE, Ryschon KL. Alcohol intake and bone metabolism in elderly women. *Am J Clin Nutr*, 2000; 72: 1206-1213.
- ✓ Riancho JA, Zarrabeitia MT, Olmos JM, Amado JA, and González-Macías. Effects of interleukin-4 on human osteoblast-like cells. *J. Bone Miner* 1993; 21(1): 53-61.
- ✓ Ricci TA, Heymsfield SB, Pierson RN Jr, Stahl T, Chowdhury HA, Shapses SA. Moderate energy restriction increases bone resorption in obese postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73(2): 347-52.
- ✓ Rico H, Cabranes JA, Cabello J, Gómez Castresana F, Hernández ER. Low serum osteocalcin in acute alcohol intoxication: a direct toxic effect of alcohol on osteoblasts. *Bone Mineral*, 1987; 2:221-225.
- ✓ Riggs BL, Melton LJ III. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1676.
- ✓ Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contribute to bone loss in aging males. *J Bone Miner Res* 1998; 13:763-773.
- ✓ Romero JC, Santolaria F, González Reimers E, Díaz Flores L, Conde A, Rodríguez Moreno F, Batista N. Chronic alcoholic myopathy and nutritional status. *Alcohol* 1994; 11(6): 549-55.
- ✓ Roodman GD. Advances in bone biology, the osteoclast. *Endocr Rev* 1996, 17; 308-332.
- ✓ Rothschild MA, Oratz M, Schreiber SS. Alcohol, amino acids, and albumin synthesis. *Gastroenterology.* 1974; 67(6): 1200-13.
- ✓ Rubin J, Ackert-Bicknell CL, Zhu L, Fan X, Murphy TC, Nanes MS, Marcus R, Holloway L, Beamer WG, Rosen CJ. IGF-I regulates osteoprotegerin (OPG) and receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand in vitro and OPG in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(9): 4273-9.

- ✓ Rude RK, Gruber HE, Wei LY, Frausto A, and Mills BG. Magnesium deficiency: effect on bone and mineral metabolism in the mouse. *Calcif Tissue Int* 2003; 72(1): 32-41.
- ✓ Ryle PR, Thomson AD. Nutrition and vitamins in alcoholism. *Contemp Issues Clin Biochem*. 1984; 1:188-224.
- ✓ Sacanella E, Fernández Solá J, Cofan M, Nicolas JM, Estruch R, Antunez E, Urbano Marquez A. Chronic alcoholic myopathy; diagnostic clues and relationship with other ethanol-related diseases. *QJM* 1995; 88(11): 811-7.
- ✓ Santolaria F, Pérez-Cejas A, Aleman MR, González Reimers E, Milena A, de la Vega MJ, Martínez-Riera A, Gómez-Rodríguez MA. Low serum leptin levels and malnutrition in chronic alcohol misusers hospitalized by somatic complications. *Alcohol Alcohol*. 2003; 38(1): 60-6.
- ✓ Santolaria F, González González G, González Reimers E, Matínez Riera A, Milena A, Rodríguez Moreno F, González García C. Effects of alcohol and liver cirrosis on the GH-IGF-1 axis. *Alcohol Alcohol*. 1995; 30(6): 703-8.
- ✓ Santolaria F, González-Reimers E, Pérez-Manzano JL, Milena A, Gómez-Rodríguez MA, González-Díaz A, de la Vega MJ, and Martínez-Riera A. Osteopenia assessed by body composition analysis is related to malnutrition in alcoholic patients. *Alcohol*, 2000; 22(3): 147-157.
- ✓ Sarli M, Plotkin H, Zanchetta JR. Alcoholic osteopathy. *Medicina*. 1994; 54(4): 363-70.
- ✓ Saville PD. Changes in bone mass with age and alcoholism. *J Bone Joint Surg* 1965; 47:492-499.
- ✓ Schett G, Redlinch K, Hayer S, Zwerina J, Bolon B, Dunstan C, Gortz B, Schulz A, Bergmeister H, Kollias G, Steiner G, Smolen JS. Osteoprotegerin protects against generalized bone loss in tumor necrosis factor-transgenic mice. *Arthritis Rheum*. 2003; 48(7): 2042-51.
- ✓ Schneider B, Weber B, Frensch A, Stein J, Fritz J. Vitamin D in schizophrenia, major depression and alcoholism. *J Neural Transm*. 2000; 107(7): 839-42.
- ✓ Schnitzler CM, Solomon L. Bone changes after alcohol abuse. *South African Medical Journal*, 1984; 66: 730-734.
- ✓ Schurch MA, Rizzoli R, Slosman D, Vadas, and Bonjour JP. Protein supplementation increase insulin-like growth factor-I levels and attenuates

- proximal femur bone loss in patients with recent hip fractures. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Intern Med*, 1998; 128: 801-809.
- ✓ Seeman E, Melton LJ, O'Fallon WN, Riggs BL. Risk factors for spinal osteoporosis in men. *Am J Med* 1983; 75:977-983.
 - ✓ Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997;89(2):309-19.
 - ✓ Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA* 2001; 286: 2815.
 - ✓ Spencer H, Rubio N, Rubio E, Indreika M, Seitam A. Chronic alcoholism. Frequently overlooked caused of osteoporosis in men. *Am J Med*, 1986; 80:393-397.
 - ✓ Stein JH, Smith WO, Ginn HE. Hypophosphatemia in acute alcoholism. *Am J Med Sci* 1996;52:112-117.
 - ✓ Stein JH, Smith WO, Ginn E. Hypophosphatemia in acute alcoholism. *Am J Med Sci*, 1996;252:78-83.
 - ✓ Stilgren LS, Hegedus LM, Beck-Nielsen H, Abrahamsen B. Osteoprotegerin levels in primary hyperparathyroidism: effects of parathyroidectomy and association with bone metabolism. *Calcif Tissue Int* 2003.
 - ✓ Suda T, Ueno Y, Fuji K, Shinki T. Vitamin D and bone. *J Cell Biochem* 2003;88(2):259-66.
 - ✓ Svanberg E, Kiri A, Isgaard J, Goldspink G. Semi-starvation alters myofibrillar mRNA concentrations to expedite rapid recovery of muscle protein stores following feeding. *Eur J Clin Invest*. 2000; 30(8): 722-8.
 - ✓ Swiatkowska-Stodulska R, Bakowska A. Serum interleukin-6 concentrations in patients with alcoholics liver disease. *Pol Merkuriusz Lek*. 2004; 17(99): 255-9.
 - ✓ Szalay F. Alcohol-induced gastrointestinal diseases. *Orv Hetil* 2003; 144(34): 1659-66.
 - ✓ Szalay F, Hegedus D, Lakatos PL, Tornai I, Bajnok E, Dunkel K, Lakatos P. High serum osteoprotegerin and low RANKL in primary biliary cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2003;38(4): 395-400.

- ✓ Szilagyi A, Lerman S, Resnic RH. Ethanol, thyroid hormones and acute liver injury: is there a relationship? *Hepatology*. 1983; 3: 593-600.
- ✓ Takata K. Bone mass and lifestyle-effect of exercise and nutrition. *Clin Calcium*. 2004; 14(11): 26-37.
- ✓ Takahashi H, Maruyama K, Shigeta Y, Takagi T, Okuyama K, Horie Y, Miyaguchi S, Muraoka H, Takagi S. Vertebral bone density and its correlation with various factors related to bone metabolism in alcoholics: a quantitative study by computed tomography. *Arukuru Kenkyuto Yakubutsu Ison*. 1991;26(6): 489-99.
- ✓ Takayanagi H, Kim S and Taniguchi T. Signaling crosstalk between RANKL and interferons in osteoclast differentiation. *Arthritis Res* 2002; 4, Suppl, 3,s227-232.
- ✓ Takayanagi H, Ogasawara K, Hida S, Chiba T, Murata S, Sato K, Takaoka A, Yokochi T, Oda H, Tanaka K, Nakamura K, and Taniguchi T. T-cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signaling cross-talk between RANKL and IFN-gamma. *Nature* 2000; 408:600-5.
- ✓ Tarquini B, Navari N, Perfetto F, Piluso A, Romano S, Tarquini R. Evidence for bone mass and body fat distribution relationship in postmenopausal obese women. *Arch Gerontol Geriatr*. 1997; 24(1): 15-21.
- ✓ Tsangari H, Findlay DM, Kuliwaba JS, Atkins GJ, Fazzalari NL. Increased expression of IL-6 and RANK mRNA in human trabecular bone from fragility fracture of the femoral neck. *Bone*. 2004; 35(1): 334-42.
- ✓ Teitelbaum, S.L and Ross, F.P. Genetic regulation of osteoclast development and function. *Nat Rev Genet* 2003, 4; 638-49.
- ✓ Thomas T, Burguera B, Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL, Khosla S. Role of serum leptin, insulin, and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women. *Bone* 2001; 29(2): 114-20.
- ✓ Tian QX, Huang GY. Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on the expression osteoprotegerin and receptor activator of NF-kappaB ligand in mouse osteoblast. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2004;26(4):418-22.
- ✓ Torizumi K, Yasui M, Ueyoshi A, Schimizu E, Okamoto Y, Tuda T, Ota K. Magnesium, parathyroid hormone and osteocalcin in the sera of

- hospitalized patients with chronic alcoholism. *Radioisotopes*. 1988; 37(7): 406-9.
- ✓ Tormo, A., Santolaria, F., González Reimers, E., Oramas, J., Rodríguez Rodríguez, E., Rodríguez Moreno, F., Martínez Riera, A., Alonso Socas, M.M., & Raya J.M. Short-term prognostic value of subjective nutritional assessment in general medical patients. *J Nutr Med* 1994; 4: 287-295.
 - ✓ Turner RT, Kidder LS, Kennedy A, Evans GL, Sibonga JD. Moderate alcohol consumption suppresses bone turn over in adult female rats. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 589-594.
 - ✓ Turner RT. Skeletal response to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res*, 2000; 24: 1693-1701.
 - ✓ Ueland T, Bollerslev J, Godang K, Muller F, Froland SS, Aukrust P. Increased serum osteoprotegerin in disorders characterized by persistent immune activation or glucocorticoid excess—possible role in bone homeostasis. *Eur J Endocrinol*. 2001; 145(6): 685-90.
 - ✓ Ueno Y, Shinki T, Nagai Y, Murayama H, Fuji K, Suda T. In vivo administration of 1,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses the expression of RANKL mRNA in bone of thyroparathyroidectomized rats constantly infused with PTH. *J Cell Biochem* 2003; 90(2): 267-77.
 - ✓ Urbano-Marquez A, Estruch R, Navarro-López F, Grau JM, Mont L, Rubin E. The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N Engl Med* 1989; 320(7): 409-15.
 - ✓ Vanderborght A, Linsen L, Thewissen M, Geusens P, Raus J, Stinissen P. Osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand mRNA expression in patients with rheumatoid arthritis and healthy. *J Rheumatol*. 2004; 31(8): 1483-90.
 - ✓ Van der Plas A, Aarden EM, Feijen JH, de Boer AH, Wiltink A, Alblas MJ, de Leij L, and Nijweide PJ. Characteristics and properties of osteocytes in culture. *J Bone Miner Res*, 1994; 9:1697-1704.
 - ✓ Van Thiel DH, Gavale JS, Eogen PK, Chiao YB, Lester R. Hypogonadism and feminization in alcoholic men: the past, present and future. *Curr Alcohol*. 1981; 8: 29-40.
 - ✓ VanThiel DH, Lester R. Sex and alcohol: a second peek. *N Engl J Med*. 1976; 95(15): 835-6.

- ✓ Van Steenberg W. Alcohol, liver cirrhosis and disorders in sex hormone metabolism. *Acta Clin Belg.* 1993; 48(3): 269-83.
- ✓ Walsh MC, and Choi Y. Biology of the TRANCE axis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003; 14:251-63.
- ✓ Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the "euthyroid sick syndrome". *Endocr Rev.* 1982; 3: 164-217.
- ✓ Wegrzynek I, Budzanowska E. Alcohol and the skin. *Przegl Lek* 2001; 58(4): 198-203.
- ✓ Wezeman FH, Emmanuele MA, Moskal SF, Steiner J, Lapaglia N. Alendronate administration and skeletal response during chronic alcohol intake in the adolescent male rat. *J Bone Miner Res* 2000; 151: 773-780.
- ✓ Wilkinson G, Cundy T, Parsons V, Lawson-Matthew P. Metabolic bone disease and fractures in male alcoholics: a pilot study. *Br J Add* 1985; 80:65-68.
- ✓ Wilson JS, Korsten MA, Leo MA, Lieber CS. Combined effects of protein deficiency and chronic ethanol consumption on rat pancreas. *Dig Dis Sci.* 1988; 33(10): 1250-9.
- ✓ Wilson JS, Korsten MA, Lieber CS. The combined effects of protein deficiency and chronic ethanol administration on rat ethanol metabolism. *Hepatology.* 1986; 6(5): 823-9.
- ✓ Woeber K, Mohn R. The skin as a mark of alcoholics. *Rehabilitation* 1973; 26(3): 44-7.
- ✓ Wolinsky FD, Flitzgerald JF, Stump TE. The effects of hip fracture on mortality, hospitalization, and functional status: a prospective study. *Am J Public Health* 1997; 87: 398.
- ✓ Wong BR, Besser D, Kim N, Arron JR, Vologodskaja M, et al. TRANCE, a TNF family member, activates Akt/PKB through a signalling complex involving TRAF6 and c-Src. *Mol Cell*, 1999; 4 (6): 1041-9.
- ✓ Wu C, Kenny MA. Circulating total and ionized magnesium after ethanol ingestion, *Clin*, 1996;42:625-629.
- ✓ Wyzantiadis T, Theodoridou S, Giouleme O, Harsoulis P, Evgenidis N, Vyzantiadis A. Serum concentrations of insulin-like growth factor-I (IGF-1) in patients with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology.* 2003; 50(51): 814-6.

- ✓ Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Mochizuki SI, Yano K, Fujise N et al. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology* 1998; 139(3): 1329-37.
- ✓ Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinoshita M, Mochizuki S, Tomoyasu A, Yano K, Goto M, Murakami A, Tsuda E, Morigana T, Higashio K, Udagawa N, Takahashi N, and Suda T. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1998; 95:3597-3602.
- ✓ Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinoshita M, Goto M, Mochizuki SI, Tsuda E, Morinaga T, Udagawa N, Takahashi N, Suda T, Higashio K. A novel molecular mechanism modulating osteoclast differentiation and function. *Bone* 1999; 25(1): 109-13.
- ✓ Yano K, Tsuda E, Washida N, Kabayashi F, Goto M, et al. Immunological characterization of circulating osteoprotegerin /osteoclastogenesis inhibitory factor: increased serum concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999; 14(4): 518-27.
- ✓ Yao Z, Zhang J, Dai J, Keller ET. Ethanol activates NFκB DNA binding and p56lck protein tyrosine kinase in human osteoblast-like cells. *Bone* 2001; 28(2): 167-73.
- ✓ Zaidi M, Troen B, Moonga BS, and Abe E. Cathepsin K, osteoclastic resorption, and osteoporosis therapy. *J Bone Miner Res*, 2001, 16; 1747-49.
- ✓ Zhang J, Dai J, Lin DL, Habib P, Smith P, Murtha J, Fu Z, Yao Z, Qi Y, Keller ET. Osteoprotegerin abrogates chronic alcohol ingestion-induced bone loss in mice. *J Miner Res* 2002;17(7):1256-63.
- ✓ Zheng W, McLaughlin JK, Gridley G, Bjelke E, Schuman LM, Silverman DT, Wacholder S, Co-Chien HT, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. A cohort study of smoking, alcohol consumption, and dietary factors for pancreatic cancer. *Cancer Causes Control* 1993; 4(5): 477-82.
- ✓ Zietz B, Lock G, Drobnik W, Grossmann J, Scholmerich J, Straub RH. Dysfunction of the hypothalamic-pituitary-glandular axes and relation to Child-Pugh classification in male with alcoholic and virus-related cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003; 15(5): 495-501.